

Aus der Klinik für Neurologie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Prof. Dr. K. Faßbender

**Moderate Heparinisierung in der ultrafrühen Sekundärprophylaxe bei
ischämischen Schlaganfällen mit Subgruppenanalyse bei Vorhofflimmern
– Vorteil oder Nachteil?**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2017

vorgelegt von Stefanie Sigel
geboren am 28. Juli 1989 in Kirchheim/ Teck

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Zusammenfassung.....	4
Summary	6
1 Einleitung	8
1.1 Der Schlaganfall, Definition und Epidemiologie	8
1.2 Symptomatik und sozioökonomische Bedeutung.....	9
1.3 Pathogenese des Hirninfarktes.....	10
1.4 Risikofaktoren eines Hirninfarktes	12
1.5 Klassifikation des Hirninfarktes	13
1.6 Kardioembolische Ursachen.....	14
1.7 Kausale Akuttherapie	16
1.8 Sekundärprophylaxe	18
1.8.1 Thrombozytenaggregationshemmer	18
1.8.2 Orale Antikoagulation.....	18
1.8.3 Heparin.....	20
1.9 Ziel und Fragestellung der Arbeit.....	23
2 Material und Methodik.....	24
2.1 Studiendesign und –population	24
2.2 Datenerhebung.....	27
2.3 Studienendpunkte	29
2.4 Statistische Analyse	30
3 Ergebnisse	31
3.1 Epidemiologische Basisparameter.....	31
3.2 Moderate Heparinisierung	34
3.3 Komplikationen und Mortalität	35

3.4 Neurologisches Defizit und klinisches Ergebnis	38
3.5 Kardioembolische Schlaganfälle bei Vorhofflimmern	42
3.5.1 Komplikationen und Mortalität kardioembolischer Schlaganfälle	42
3.5.2 Klinisches Ergebnis kardioembolischer Schlaganfälle	44
4 Diskussion	46
4.1 Sekundärprävention bei ischämischen Schlaganfällen	46
4.2 Heparinisierung bei kardioembolischen Schlaganfällen	47
4.3 Komplikationen	47
4.3.1 Reinfarkte	47
4.3.2 Einblutungen	49
4.3.3 Mortalität	50
4.3.4 Klinisches Ergebnis	51
4.3.5 Stationärer Aufenthalt	52
4.4 Einschränkungen der Studie	53
4.5 Schlussfolgerung und Ausblick	55
Literaturverzeichnis	57
Abkürzungsverzeichnis	64
Abbildungsverzeichnis	65
Tabellenverzeichnis	66
Danksagung	67

Zusammenfassung

Moderate Heparinisierung in der ultrafrühen Sekundärprophylaxe bei ischämischen Schlaganfällen mit Subgruppenanalyse bei Vorhofflimmern – Vorteil oder Nachteil?

Die Sekundärprävention eines ischämischen Schlaganfalls stellt aufgrund seiner hohen Reinfarktrate, der gefürchteten Blutungskomplikation und der damit verbundenen Mortalität eine der größten Herausforderungen an behandelnde Neurologen dar. Speziell kardioembolische Schlaganfälle, beispielsweise bedingt durch Vorhofflimmern, neigen infolge ihres Schweregrades zu einer erhöhten Einblutungs- und Mortalitätsrate. Aktuelle Leitlinien empfehlen hierfür eine Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern in den ersten Wochen bis zur Etablierung einer oralen Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten oder direkten oralen Antikoagulantien. Obwohl die Überlegenheit einer hochdosierten Heparinisierung in zahlreichen Studien nicht belegt werden konnte, findet diese in vielen Kliniken regelmäßig Anwendung. Ziel dieser Studie war es zu analysieren, ob durch eine moderate Heparinisierung die Zweitinfarktrate ohne erhöhte Einblutungsrate reduziert werden kann und ob dies letztlich zu einer Verbesserung des funktionellen Ergebnisses sowie Senkung der Mortalität führt.

Im Homburger Schlaganfallkollektiv wurden insgesamt 1093 Patienten eingeschlossen, wovon 276 einen kardioembolischen Infarkt bei Vorhofflimmern aufwiesen, welche im Zeitraum von November 2009 bis März 2012 in der Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes behandelt wurden. Anders als in Vergleichsstudien erhielten die Patienten eine moderate Heparinisierung mit einer angestrebten partiellen Thromboplastinzeit (PTT) von 40 - 50 Sekunden, welche mit einer Kontrollgruppe unter Thrombozytenaggregationshemmung verglichen wurde. Heparinisierung erfolgte im Falle eines kardioembolischen Schlaganfalles bei Vorhofflimmern oder bei ischämischen Schlaganfällen nach intravenöser Lysetherapie unter Einhaltung einer 24-stündigen Pause (gemäß damaliger interner Leitlinien). Um eine mögliche Dosis-Wirkungs-Beziehung zu evaluieren, wurde die HeparinGruppe in Abhängigkeit des erzielten PTT-Wertes in 2 Gruppen unterteilt ($PTT \leq 45$ bzw. > 45 Sekunden).

Insgesamt ereigneten sich im Gesamtkollektiv aller Patienten mit ischämischem Schlaganfall unter Heparin, unabhängig des PTT-Wertes, mehr Reinfarkte (8,1 % vs. 4,7 %, $p = 0,037$). Die gefürchtete Einblutungsrate verglichen mit Thrombozytenaggregationshemmung konnte

hingegen, auch bei zunehmender PTT, nicht bestätigt werden. Des Weiteren führte eine moderate Heparinisierung zu einem signifikant besseren funktionellen Ergebnis ($p < 0,001$).

Kardioembolische Schlaganfälle aufgrund von Vorhofflimmern wurden zusätzlich gesondert analysiert. In dieser Subpopulation ergab sich zwischen beiden Therapiegruppen kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Zweitinfarkt- und Einblutungsrate. Jedoch zeigten Patienten mit Vorhofflimmern unter Heparin ein signifikant besseres funktionelles Ergebnis ($p < 0,001$) sowie eine beachtliche Mortalitätsreduktion (5,8 % vs. 21,2 %, $p = 0,001$).

Die Ergebnisse des Homburger Schlaganfallkollektivs bekräftigen somit die im klinischen Alltag durchgeführte moderate Heparinisierung, insbesondere bei kardioembolischen Schlaganfällen nach Vorhofflimmern.

Summary

Mid-dose heparinization in the very early secondary prevention of ischemic strokes with subgroup analysis of atrial fibrillation – advantage or disadvantage?

Secondary prevention of an acute ischemic stroke represents one of the most difficult challenges to attending neurologists for its high risk of reinfarction, bleeding complication and mortality. Particularly cardioembolic strokes, for example on the basis of atrial fibrillation, tend to show an increased rate of haemorrhage and mortality due to their severity. In this case, current guidelines recommend the use of antiplatelet drugs during the first weeks before starting oral anticoagulation with vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants (DOAC). Although various studies could not prove any superiority of high-dose heparinization, it is regularly used in many clinics. The objective of this study was to analyze, whether the use of a moderate heparinization can reduce the rate of reinfarction without increasing the number of bleedings, improve the functional outcome and reduce mortality.

A total of 1093 patients including 276 with cardioembolic stroke were treated between November 2009 and March 2012 as part of the stroke register from the Department of Neurology of the University of Saarland. Unlike comparative studies, the patients were treated with mid-dose heparinization characterized by an intended partial thromboplastin time (PTT) of 40 to 50 seconds and compared with a control group given antiplatelet drugs. Heparinization was administered either in case of cardioembolic stroke with atrial fibrillation or 24 hours after intravenous lysis therapy (according to intern guidelines at that time). To evaluate a possible dose effect, the heparin group was divided into two different groups according to the PTT (PTT \leq 45 or $>$ 45 seconds).

Under all patients with ischemic stroke, more recurrent infarctions occurred under heparin (8,1 % vs. 4,7 %, $p = 0,037$), regardless of the PTT. The feared bleeding complication of heparin could not be observed even when increasing the PTT. Moreover, a better functional outcome on the basis of NIHSS and mRS was achieved in the heparin group ($p < 0,001$).

Additionally, cardioembolic strokes were analyzed separately. Among this subgroup, there was no difference in terms of reinfarction or bleeding rate. However, patients with atrial fibrillation under heparin presented a significant better functional outcome ($p < 0,001$) and an enormous reduction of mortality (5,8 % vs. 21,2 %, $p = 0,001$).

As a result of these findings, according to the stroke register of Homburg, the daily clinical practice of mid-dose heparinization can be justified especially in cardioembolic strokes.

1 Einleitung

1.1 Der Schlaganfall, Definition und Epidemiologie

Der Begriff „Schlaganfall“ umfasst ein heterogenes Krankheitsbild akut einsetzender, vaskulär bedingter neurologischer Funktionsausfälle mit unterschiedlicher Ätiologie, Pathogenese, Klinik und somit auch Prognose. Vom Hirninfarkt ist die transiente ischämische Attacke, kurz TIA, abzugrenzen, welche innerhalb 24 Stunden eine komplette Remission der neurologischen Ausfallerscheinungen zeigt (Lichy und Hacke, 2010). Prinzipiell muss zwischen zwei Arten des Schlaganfalls differenziert werden:

Der ischämische Schlaganfall (Hirninfarkt) stellt mit 80-85 % die Mehrzahl aller Schlaganfälle dar und führt auf der Basis eines Gefäßverschlusses zu einer Unterversorgung der Neurone und anschließender Ischämie des jeweiligen Hirngewebes. Dahingegen machen die hämorrhagischen Schlaganfälle aufgrund einer rupturierten Hirnarterie lediglich 15-20 % aus (Lichy und Hacke, 2010). Risikofaktoren hierfür sind meist erhöhter Blutdruck oder bestehende Gefäßmissbildungen (Schubert und Lalouschek, 2011). Die akute Hirnblutung führt sekundär aufgrund ihrer raumfordernden Wirkung im nachfolgenden Hirngewebe ebenfalls zu einer Ischämie. Für eine rein klinische Differenzierung beider Schlaganfallarten existieren keine verlässlichen Kriterien. Erst durch die bildgebende Diagnostik mittels Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine genaue Abgrenzung beider Formen möglich.

Die Inzidenz des Schlaganfalls beträgt in Deutschland etwa 200 000 Patienten pro Jahr (Heuschmann et al., 2010). Rund 80 % der Patienten mit erlittenem Schlaganfall sind über 60 Jahre alt (Kolominsky-Rabas, 2004). Hierbei zeigen Männer bis zum 75. Lebensjahr eine höhere Inzidenz als Frauen, wohingegen mit steigendem Alter insgesamt mehr Frauen einen Schlaganfall erleiden und diese auch häufiger daran versterben (Reeves et al., 2008; Rosamond et al., 2007). Mögliche Gründe stellen ein durchschnittlich höheres Lebensalter sowie der höhere Schweregrad des Infarktes bei Frauen dar (Appelros et al., 2009; Roquer et al., 2003). In den Industrieländern stellt der Hirninfarkt die dritthäufigste Todesursache hinter den koronaren Herzkrankheiten und malignen Neoplasien dar. Darüber hinaus ist der Schlaganfall die häufigste Ursache frühzeitiger Invalidität, zweithäufigste Ursache von Demenz und nicht zuletzt die wohl wichtigste lebensbedrohliche neurologische Erkrankung (Rothwell et al., 2005).

Ähnlich dem Herzinfarkt oder der Ruptur eines Aortenaneurysmas, zeigt auch der Schlaganfall seinen Häufigkeitsgipfel am Morgen sowie am frühen Abend (Manfredini et al., 2005). Dieser Sachverhalt ist auf die häufig zu diesen Tageszeiten erhöhten Blutdruckwerte zurückzuführen. Auch große geographische Unterschiede lassen sich feststellen, wobei Mitteleuropäer und weiße Nordamerikaner wesentlich geringere Fallzahlen aufweisen als Finnen, Schotten und Japaner (Mattle und Mumenthaler, 2012). Dies könnte durch diverse Risikofaktoren, wie die unterschiedlichen Lebens- und Ernährungsweisen zwischen den einzelnen Ländern verursacht werden.

1.2 Symptomatik und sozioökonomische Bedeutung

Die Symptomatik des Schlaganfalls gestaltet sich vielfältig: Laut einer Auswertung der Datenbank der Stiftung Deutsche Schlaganfall-Hilfe zeigten 15,7 % der Patienten bei Aufnahme eine Bewusstseinsstörung, 49 % der Patienten litten unter Sensibilitätsstörungen, 68,8 % zeigten eine Extremitätenparese, 46,2 % eine Dysarthrie und 29,2 % eine Aphasie (Weimar et al., 2002). Somit stellen sensomotorische Defizite die häufigste Beeinträchtigung dar, welche seltener eine vollständige Genesung zeigen, verglichen mit der Wiedererlangung der Aufmerksamkeit oder des Gedächtnisses. Darüber hinaus scheint sich insbesondere das verbale Gedächtnis schlecht zu erholen (Ramsey et al., 2017). Letztlich erreichen nur ein Drittel der Betroffenen wieder ihre volle körperliche und berufliche Leistungsfähigkeit.

Durch die Fortschritte in der Schlaganfallbehandlung konnte eine bedeutende Abnahme der akuten Sterblichkeit erzielt werden. Dennoch bleiben bei einer Vielzahl der Patienten lebenslange Behinderungen bestehen, was hohe Kosten in der Akut- sowie in der Langzeitbehandlung aufwirft. Die Gesamtkosten einer erstmaligen Schlaganfallversorgung belaufen sich im ersten Jahr auf 18 517 Euro pro Person und eine über die gesamte Lebensdauer anhaltende Behandlung auf rund 43 129 Euro (Kolominsky-Rabas et al., 2006). Die hieraus in Deutschland verursachte ökonomische Belastung der Gesellschaft wird auf etwa 7 Milliarden Euro im ersten Jahr, die Langzeit- und Folgekosten auf 3 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt (Winter et al., 2008). Hierbei bleiben indirekt entstehende Kosten wie Erwerbsunfähigkeit oder unentgeltliche Pflege etwa durch Angehörige unberücksichtigt. In Anbetracht der Bevölkerungsentwicklung und der ansteigenden Zahl an über 60-Jährigen wird laut WHO europaweit mit

einem Anstieg an erstmaligen Schlaganfällen von 1,1 Millionen im Jahr 2000 auf 1,5 Millionen im Jahr 2025 gerechnet (Truelsen et al., 2006). Es ist somit davon auszugehen, dass der langzeitige kosten- sowie personalintensive Pflegebedarf weiter ansteigen wird.

1.3 Pathogenese des Hirninfarktes

Trotz seines geringen Anteils von 2 % an dem Gesamtkörpergewicht, benötigt das Gehirn 15 % des Herzminutenvolumens, etwa 700 ml Blut, um seine Energiequelle, aus fast ausschließlich Glukose, zu decken (Mattle und Mumenthaler, 2012). Der ischämische Schlaganfall ist die direkte Folge einer Minderung der regionalen Hirndurchblutung und einem daraus resultierenden lokalen Mangel an Sauerstoff und Glukose für den Zellstoffwechsel. Die Reduktion des Blutflusses ist auf einen Embolus oder lokalen Thrombus in den hirnzuführenden Gefäßen zurückzuführen. Durch die andauernde Hypoxie kommt es zu einer Verarmung an energiereichen Phosphaten wie Adenosintriphosphat. Aufgrund des Sauerstoffmangels und der damit einhergehenden anaeroben Glykolyse entsteht Laktat, was eine Laktatazidose sowie eine Verminderung der Energieausbeute auf 20 % zur Folge hat. Des Weiteren führt der Zusammenbruch der Natrium-Kalium-Pumpe zu einem Ioneneinstrom in die Zelle mit Erhöhung der intrazellulären Osmolarität. Durch den hierauf folgenden osmotischen Wassereinstrom entsteht ein zelluläres, zytotoxisches Ödem. Bei anhaltender Ischämiedauer kommt es durch Gefäßendothelschädigung zum Aufbrechen der interzellulären tight junctions und zum Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke, was in einer Extravasation der Flüssigkeit (vasogenes Hirnödem) endet (Trenkler, 2008). Solch ein Hirnödem kann raumfordernd und drucksteigernd wirken und letztendlich zu einer oberen oder unteren Herniation führen (Mattle und Mumenthaler, 2012).

Durch die Anpassung des zerebralen Gefäßwiderstandes auf den systemischen Blutdruck wird der regionale zerebrale Perfusionsdruck über einen weiten Bereich konstant gehalten, was einen Teil der zerebralen Autoregulation darstellt (Larsen und Lassen, 1979). Sinkt der zerebrale Blutfluss von normal 58 ml pro 100 g Gehirngewebe/min auf unter 22 ml pro 100 g/min, so treten erste klinische Symptome auf (Heiss, 1992). Unter einem zerebralen Blutfluss von 15 ml pro 100 g/min (Funktionsschwelle), kommt es zu einer Beeinträchtigung des Funktionsstoffwechsels. Erreicht die Hirndurchblutung Werte unter 8 ml pro 100 g/min (Infarzie-

rungsschwelle), bricht auch der Strukturstoffwechsel zusammen und es bildet sich eine Nekrose (Hacke und Winter, 1998). Der Bereich zwischen Funktions- und Infarzierungsschwelle bezeichnet das potentiell überlebensfähige Hirngewebe Penumbra. Sie umschreibt das Randgebiet des Infarktes, welches (noch) nicht irreversibel infarziert ist und stellt Ziel jeglicher therapeutischer Ansätze dar (Mattle und Mumenthaler, 2012).

Das Ausmaß des Schlaganfalls inklusive des klinischen Schweregrades ist mitunter abhängig von der postischämischen Aktivierung von Entzündungszellen und der damit einhergehenden akuten Inflammation. In der akuten Phase (Minuten bis Stunden) des ischämischen Schlaganfalls werden reaktive Sauerstoffmetabolite und proinflammatorische Mediatoren (Zytokine und Chemokine) vom geschädigten Gewebe freigesetzt. Diese bewirken eine Einwanderung von ortsständigen Mikroglia, Granulozyten (Neutrophile), dendritische Zellen, Makrophagen sowie T-Lymphozyten. In der subakuten Phase (Stunden bis Tage) nach Infarktgeschehen, setzen die eingewanderten Leukozyten ebenfalls Zytokine frei, welche zu einer Steigerung der inflammatorischen Antwort mit Zusammenbruch der Blut-Hirn-Schranke und folgendem Hirnödem und Neuronenuntergang führen (Jin et al., 2010). Neue Studien zeigten nun, dass die bisher als rein negativ dargestellte Inflammation durchaus auch einen positiven Effekt besitzt, welcher dem Gehirn zur Selbstheilung verhilft. Unter den angelockten Immunzellen finden sich Monozyten, welche sich im Hirngewebe zu Makrophagen differenzieren. Diese Makrophagen bereinigen nicht nur die Läsionsstelle von jeglichem abgestorbenen Gewebe, sie sezernieren auch Substanzen, welche dem Gehirn zur Selbstheilung dienen. Die Lund University konnte an Mäusen zeigen, dass sich Tiere ohne die genannten Immunzellen wesentlich schlechter von einem ischämischen Ereignis erholten, als Mäuse mit regulärer Monozytenzahl (Wattananit et al., 2016). Eine genauere Analyse der molekularen Mechanismen und deren gezielte Modulation könnten möglicherweise zu neuen therapeutischen Optionen führen, indem die postischämische Gewebsreaktion in Richtung einer regenerativen und weniger gewebsschädigenden Wirkung beeinflusst wird (Gelderblom et al., 2008; Vidale et al., 2017).

1.4 Risikofaktoren eines Hirninfarktes

Hauptrisikofaktor eines Schlaganfalls stellt die arterielle Hypertonie dar. Laut der INTERSTROKE Studie von 2010 tragen die unter Tabelle 1 aufgeführten modifizierbaren Risikofaktoren zu 90 % aller Schlaganfälle bei (O'Donnell et al., 2010). Das populationsattributable Risiko (PAR) gibt an, welcher Bruchteil der Inzidenz für die gesamte Bevölkerung dem Risikofaktor zuzuschreiben ist, wobei einige Risikofaktoren sich gegenseitig beeinflussen. Es berücksichtigt die Prävalenz der Exposition in der Bevölkerung und spiegelt den Anteil der Erkrankungsfälle wider, die durch das Ausbleiben der Exposition verhindert werden könnten (Esser, 2011). Nicht beeinflussbare Risikofaktoren stellen ein hohes Alter, das männliche Geschlecht sowie genetische Dispositionen dar.

Modifizierbare Risikofaktoren	PAR [%]
Arterielle Hypertonie	34,6
Ernährungsfehler	18,8
Quotient Apolipoprotein B zu A1	24,9
Diabetes mellitus	5,0
Nikotin	18,9
Alkohol	3,8
Mangelnde Bewegung	28,5
Stress	4,6
Depressionen	5,2
Abdominelle Adipositas	26,5

Tabelle 1: Beeinflussbare Risikofaktoren eines Hirninfarkts. Darstellung des jeweiligen populationsattributablen Risikos (PAR) in Prozent. INTERSTROKE Studie (O'Donnell et al., 2010).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie untersuchte das Bewusstsein von Risikofaktoren bei Patienten 2 Jahre nach erlittener TIA oder Schlaganfall. Hierbei waren 34 % der Patienten nicht in der Lage, irgendeinen Risikofaktor zu benennen. Stress und hoher Blutdruck stellten die meist genannten Risikofaktoren dar. Hingegen zeigte sich ein erschreckend geringes Bewusstsein für weitere kardioembolische Risikofaktoren wie Diabetes mellitus oder Nikotinabusus (Olaiya et al., 2017). Dies weist auf die Notwendigkeit einer diesbezüglich besseren Aufklärung der Allgemeinbevölkerung sowie insbesondere Postinfarkt-Patienten mit höherem Rezidivrisiko hin. Nur so können Risikofaktoren rechtzeitig erkannt und mögliche Lebensstiländerungen effektiv umgesetzt werden.

1.5 Klassifikation des Hirninfarktes

In Anbetracht der unterschiedlichen Ätiopathogenese stellt der Hirninfarkt eine sehr heterogene Erkrankungsgruppe dar. Die seit 1993 eingeführte TOAST-Klassifikation von der gleichnamigen Studie „Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment“ hat sich international bewährt (Adams et al., 1993). Demnach werden 5 Ursachen eines ischämischen Schlaganfalls unterschieden, die im Folgenden aufgeführt werden (siehe Abbildung 1):

Kardiale Embolie

Diagnostisch ist mindestens eine kardiale Emboliequelle wie Arrhythmien, Vitien oder mechanische Herzklappenprothese nachweisbar. Der kardioembolische akute Verschluss hirnzuführender Gefäße stellt mit 26 % die häufigste Ursache des ischämischen Schlaganfalls dar und äußert sich als Territorial- oder Territorialteilinfarkt. Dem kardioembolischen Infarkt soll in dieser Arbeit das Hauptaugenmerk gelten.

Makroangiopathie

Es liegt eine Atherosklerose der hirnzuführenden oder großen intrakraniellen Hirngefäße mit Plaquebildung oder eine Stenosierung der Arterie vor. Eine Sonderform stellen die sogenannten Grenzzoneninfarkte dar. Sie entstehen am Übergang zweier oder mehrerer Hirnarterien. Wie auch bei den Endstrominfarkten, die sich perlschnurartig im Bereich der arteriellen Endstromgebiete anreihen, kommt es durch eine Stenosierung der großen Gefäße zu einem herabgesetzten Perfusionsdruck („Prinzip der letzten Wiese“). Dies kann auch durch Herzerkrankung oder systemische Hypoxie ausgelöst sein.

Mikroangiopathie

Durch jahrelange Hyalinisierung der Gefäßwände, kommt es zu einer Lumeneinengung und Einschränkung der Autoregulation. Sie stehen meist in Verbindung mit Hypertonie oder Diabetes mellitus. Sogenannte lakunäre Infarkte bilden sich durch die distale Obstruktion auf Arteriolenenebene. Am häufigsten betroffen sind die Arteriae lenticulostriatae im Bereich der Basalganglien (Pinto, 2012).

Andere Ätiologie

In seltenen Fällen liegen den Hirninfarkten auch andere Ursachen zugrunde, wie nicht atherosklerotische Angiopathien (Gefäßdissektion, Vaskulitis), hämatologische Erkrankungen oder

Gerinnungsstörungen. Der Ausschluss einer kardiologischen oder atherosklerotischen Ursache muss gegeben sein.

Unklare Ätiologie

Unter diese Gruppe fallen ischämische Schlaganfälle bei welchen selbst nach eingehender ätiologischer Untersuchung keine oder mehrere Ursachen gefunden werden konnten.

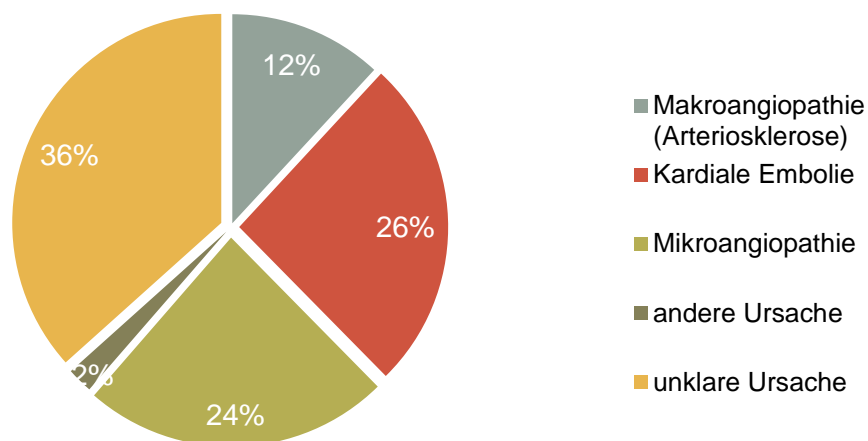


Abbildung 1: Ätiologie ischämischer Schlaganfälle in Prozent (Dietl et al., 2009).

1.6 Kardioembolische Ursachen

Grundlegende Bedingung für die Diagnose eines kardioembolischen Hirninfarkts ist das Vorhandensein einer relevanten kardialen Emboliequelle. Hierbei werden solche hohen und niedrigen Risikos unterschieden. Unter die erste Kategorie fallen Patienten mit Vorhofflimmern bei zusätzlichen kardialen Erkrankungen, mechanische Herzklappen, ein frischer Myokardinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen, infektiöse Endokarditis sowie ein Thrombus im linken Vorhof oder Ventrikel (siehe Abbildung 2). Unter die Emboliequellen niedrigen Risikos fallen Patienten mit Mitralklappenverkalkungen, -prolaps oder –stenose, einem offenen Foramen ovale, Vorhofflattern, Vorhofflimmern ohne weitere Risikofaktoren, einer rheumatoiden Endokarditis oder älteren Myokardinfarkten (Adams et al., 1993).

Vorhofflimmern stellt die häufigste Herzrhythmusstörung dar und ist die wichtigste Ursache einer kardialen Embolie (Röther, 2011). Laut der Framingham Heart Studie weisen Patienten mit Vorhofflimmern ein bis zu 5-fach erhöhtes Risiko für einen Hirninfarkt auf. Eine klinisch manifeste koronare Herzerkrankung sowie eine Herzinsuffizienz zeigen eine Verdoppelung

des Schlaganfallrisikos (Wolf et al., 1991). Zudem weisen Hirninfarkte kardioemboligener Ursache eine weitaus schlechtere Prognose auf. Dies ist darauf zurückzuführen, dass kardioembolische Hirninfarkte aufgrund ihrer Größe oft zu sekundären Einblutungen führen und häufig bei älteren Patienten mit zusätzlichen kardialen Erkrankungen anzutreffen sind (Becker et al., 2001). Das Oxfordshire Community Stroke Projekt untersuchte die Mortalitätsrate am Tag 30 nach Schlaganfall. Demzufolge lag die Sterblichkeit bei Patienten mit Vorhofflimmern deutlich höher (23 %), als bei Patienten mit Sinusrhythmus (8 %) (Sandercock et al., 1992). Die arterielle Hypertonie mit linksventrikulärer Hypertrophie stellt die häufigste Ursache des Vorhofflimmerns dar. Andere Ursachen für Vorhofflimmern sind mitunter die Mitralklappeninsuffizienz und die Hyperthyreose. Die Prävalenz des Vorhofflimmerns beträgt deutschlandweit etwa 0,5 %, was im Alter auf 10% bei den über 80-Jährigen ansteigt (Reill und Darius, 2005). Die hämodynamischen Folgen liegen aufgrund der hohen Vorhofflimmerfrequenz von 300 - 600 Schlägen pro Minute in dem Verlust der Vorhofkontraktion sowie dem Risiko der Thrombenbildung im mechanisch inaktiven linken Vorhof (Herold, 2015).

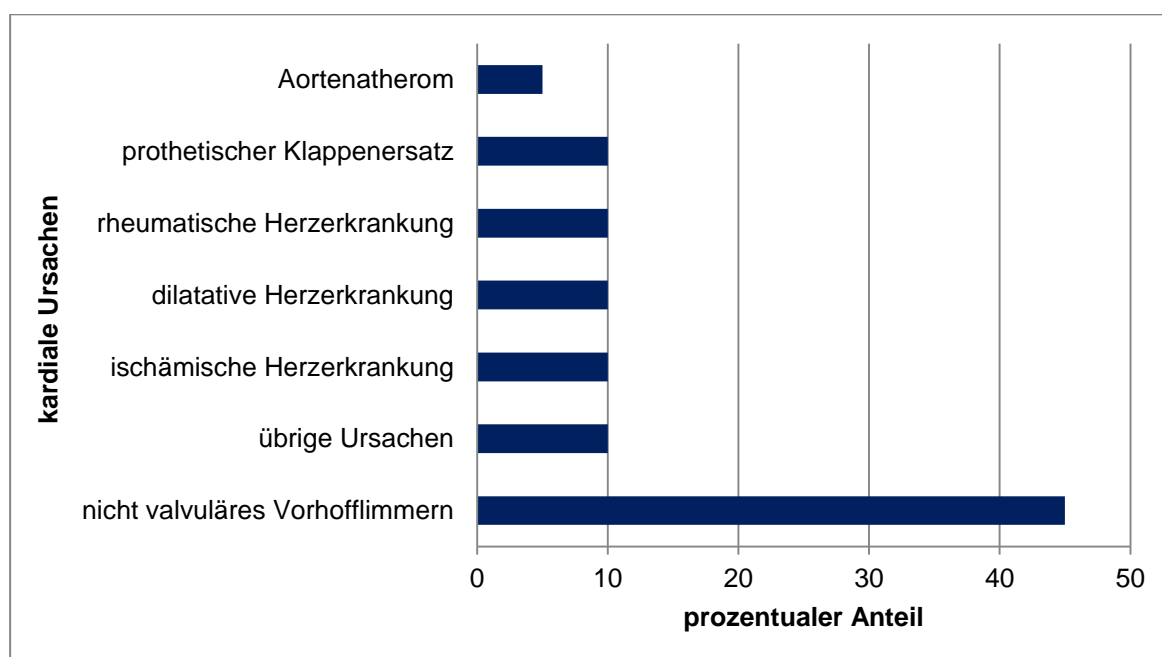


Abbildung 2: **Ursachen kardialer Embolie** (Lethen und Lambertz, 2012).

Die Risikoeinschätzung bei Patienten mit Vorhofflimmern und deren Primärprävention wird anhand des CHA₂DS₂-VASc-Scores berechnet (siehe Tabelle 2). Er dient als Entscheidungshilfe zur Antikoagulation unter Berücksichtigung folgender Aspekte: Herzinsuffizienz, Bluthochdruck, Diabetes, vaskuläre Erkrankung, Alter 65 - 74 Jahre, weibliches Geschlecht (je 1 Punkt); Alter ≥ 75 Jahre, durchgemachter Schlaganfall (je 2 Punkte) (Odum et al., 2012). Lie-

gen keine Risikofaktoren vor (Score 0), empfehlen die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie eine Blutverdünnung mit Acetylsalicylsäure. Bei mittlerem Schlaganfallrisiko (Score 1) ist bereits eine Antikoagulation indiziert, als zweite Wahl kann ASS verabreicht werden. Patienten mit hohem Risiko (Score ab 2) sollten mit einer oralen Antikoagulation mit Marcumar oder den neuen oralen Antikoagulantien behandelt werden.

CHA₂DS₂-VASc	Score	Punkte	Schlaganfallrisiko (%/Jahr)
Herzinsuffizienz (heart failure)	1	1	1,3
Hypertension	1	2	2,2
Alter > 75 Jahre	2	3	3,2
Diabetes	1	4	4
Schlaganfall/TIA in der Vorgeschichte	2	5	6,7
Vaskuläre Erkrankung	1	6	9,8
Alter 65-74 Jahre	1	7	9,6
Weibliches Geschlecht (sex category)	1	8	6,7
		9	15,2

*Tabelle 2: **CHA₂DS₂-VASc-Score** (Odum et al., 2012). Risikostratifizierung bei Schlaganfall-Patienten mit Vorhofflimmern als Entscheidungshilfe für eine mögliche orale Antikoagulation. Zusätzlich kann durch Summierung der in Tabelle links gezeigten Risikofaktoren das in Tabelle rechts dargestellte Schlaganfallrisiko pro Jahr ermittelt werden.*

1.7 Kausale Akuttherapie

Da der Schlaganfall als absoluter Notfall angesehen werden muss, ist die Therapieeinleitung im frühen „goldenen Zeitfenster“ von elementarer Bedeutung. In jeder Minute eines ischämischen Hirninfarkts gehen 1,9 Millionen Neurone, 14 Milliarden Synapsen und 714 km myelinisierte Nervenfasern zugrunde (Saver, 2006). „Zeit ist Hirn“, denn die Prognose des Patienten hängt unmittelbar mit dem Einsetzen des Therapiebeginns zusammen. Dennoch treffen über 70 % der Patienten zu spät im Klinikum ein, so dass nur ein Bruchteil aller Patienten mit ischämischem Schlaganfall eine intravenöse thrombolytische Therapie erhält (van den Berg und de Jong, 2009). Die Lysetherapie mit 0,9 mg/kg Körpergewicht rtPA (recombinant tissue Plasminogen Activator) ist in Deutschland die derzeit einzig zugelassene, evidenz-basierte Therapie des akuten ischämischen Schlaganfalls (Diener und Weimar, 2012). Anhand der ECASS - III - Studie konnte die Wirksamkeit und Sicherheit der intravenösen Thrombolyse

mit rtPA bis 4,5 Stunden nach Symptombeginn nachgewiesen werden. Hierbei trat ein signifikant besseres neurologisches und funktionelles Ergebnis auf (Hacke et al., 2008). Darüber hinaus könnten ausgewählte Patienten mit kleinen Läsionsvolumina im diffusionsgewichteten MRT auch im Rahmen von 6 Stunden von einer Lysetherapie profitieren (Parsons et al., 2010). Die intrakranielle Blutung stellt die Hauptkomplikation nach intravenöser Lyse dar, welche laut einer Metaanalyse von 1,1 % in der Placebogruppe auf 5,9 % in der Lysegruppe ansteigt (Hacke et al., 2004). Ausschlusskriterien sind unter anderem intrazerebrale Blutungen, ein nicht feststellbarer Symptombeginn, Traumata und chirurgische Eingriffe während der letzten 30 Tage, Schwangerschaft oder eine nicht beherrschbare Hypertonie ($> 200/120$ mmHg). Auch Patienten mit einem sehr schweren Schlaganfall (NIHSS > 25) sollten aufgrund des Risikos von Sekundärblutungen nicht einer Lysetherapie unterzogen werden (Diener und Weimar, 2012).

Letztlich findet die Lysetherapie bei nur 4 % der Patienten mit ischämischem Infarkt auf einer Stroke Unit statt (Schenkel et al., 2003). Rettungsdienste können ihren Teil zur Zeiteinsparung beitragen indem sie den priorisierten Transport zu spezialisierten Schlaganfallzentren sowie eine Vorabinformation der angesteuerten Klinik verwirklichen (Haass et al., 2014). Die seit 2008 erstmals erprobte Methode der prähospitalen Behandlung mittels Mobiler Stroke Unit umfasst einen regulären Rettungswagen mit zusätzlich eingebauter CT und Labordiagnostik inklusive telemedizinischer Verknüpfung zum Krankenhaus. Dies erzielte eine Verkürzung der Zeit zwischen Absetzen des Notrufs und einer Therapieentscheidung von 76 auf 35 Minuten, eine schnellere Verfügbarkeit der Bildgebung und laborchemischen Analyse sowie eine zügige Applikation der intravenösen Thrombolyse (Walter et al., 2012).

In speziellen Zentren, welche über eine interventionell - angiografische Neuroradiologie verfügen kann in einem 6 Stunden Zeitfenster die interventionelle Rekanalisierung mittels intraarterieller Thrombolyse und/oder mechanischer Rekanalisierung zum Einsatz kommen (Furlan et al., 1999). Das „Bridging“-Konzept vereint sofortige intravenöse Thrombolyse mit anschließender intraarterieller mechanischer Rekanalisierung. Die Zeit bis zur endovaskulären Therapie wird mittels intravenöser Thrombolyse „überbrückt“. Im Rahmen eines Schlaganfall Netzwerkes kann so im regionalen Krankenhaus die systemische Lyse erfolgen, worauf sich nach Transport in ein spezialisiertes Zentrum die intraarterielle Behandlung anschließt (Mattle und Mumenthaler, 2012).

Fünf aktuelle Studien (MR CLEAN, EXTEND - IA, ESCAPE, REVASCAT und SWIFT - PRIME) verglichen die Wirksamkeit einer alleinigen intravenösen Thrombolyse mit einer

additiven katheterbasierten Thrombektomie mittels Stent-Retriever. Die Ergebnisse zeigten eine erhöhte Reperusionsrate sowie eine neurologische Besserung nach Stent-Thrombektomie mittels Solitaire™-Gerät (Campbell et al., 2015; Fransen et al., 2014; Goyal et al., 2015; Jovin et al., 2015; Saver et al., 2015). Empfohlen wird eine mechanische Thrombektomie zur Behandlung von akuten Hirninfarkten durch große arterielle Gefäßverschlüsse im vorderen Kreislauf, wie der distalen Arteria carotis interna oder der proximalen Arteria cerebri media (Fiehler und Gerloff, 2015). Im Vordergrund dieser Arbeit soll jedoch die Prophylaxe eines erneuten Infarktgeschehens stehen, worauf im Folgenden genauer eingegangen wird.

1.8 Sekundärprophylaxe

1.8.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Laut den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird eine Therapie mit 100 mg ASS innerhalb 48 Stunden nach ischämischem Insult zur Prävention vaskulärer Ereignisse empfohlen (Diener und Weimar, 2012). Zwei große Studien (International Stroke Trial, Chinese Acute Stroke Trial) konnten eine leichte Reduktion der Rezidivrate und der Letalität unter der Gabe von 100 mg Acetylsalicylsäure innerhalb 48 Stunden nachweisen (CAST, 1997; IST, 1997). Sie zeigten eine relative Risikoreduktion für einen ischämischen Infarkt von 14 %. In den ersten Wochen konnten pro 1 000 behandelte Patienten 9 frühe Todesfälle oder Reinfarkte verhindert werden. Weitere Plättchenaggregationshemmer wie Dipyridamol konnten einen additiven Effekt bei gemeinsamer Verabreichung mit ASS aufzeigen, was einer alleinigen Verabreichung der jeweiligen Medikation überlegen ist (Forbes, 1997). Bei Patienten mit ischämischem Insult und bestehendem Vorhofflimmern wird jedoch die orale Antikoagulation den Thrombozytenfunktionshemmern vorgezogen (Diener und Weimar, 2012).

1.8.2 Orale Antikoagulation

Die jahrelang einzige Standardtherapie zur oralen Antikoagulation stellten die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) Phenprocoumon (z.B. Marcumar®) und Warfarin dar, indem die Synthese der hepatischen Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie Protein C und S gehemmt wird. Allerdings bedarf es hier einer engmaschigen Therapiekontrolle um den „International

Normalized Ratio“ (INR) – Wert im Zielbereich von 2,0 - 3,0 zu halten (Ringleb et al., 2008). Ein INR unter 2,0 erhöht das Reinfarkttrisiko, wohingegen Werte über 4,0 eine Steigerung des Blutungsrisikos bewirken (Hylek et al., 2007). Seit 2011 stehen drei direkte orale Antikoagulantien (DOAK) zur Verfügung (Osterspey und Zylka-Menhorn, 2011):

- Dabigatran (Pradaxa®, Boehringer Ingelheim), inhibiert Thrombin (Faktor IIa),
- Rivaroxaban (Xarelto®, Bayer), inhibiert Faktor Xa,
- Apixaban (Eliquis®, Pfizer), inhibiert Faktor Xa.

Seit 2015 neu in Deutschland zugelassen (Giugliano et al., 2013):

- Edoxaban (Lixiana®, Daiichi Sankyo), inhibiert Faktor Xa.

Die DOAKs zeigen in hohen Dosierungsraten eine Reduktion der ischämischen Ereignisse bei gleichem Blutungsrisiko wie Phenprocoumon. Bei niedriger Dosierung ist eine gleiche Reduktion von neuen Infarkten bei reduziertem Blutungsrisiko zu beobachten. Weitere Eigenschaften der DOAK, wie der Wegfall des Therapiemonitorings, sind in Tabelle 3 dargestellt.

Eigenschaften	Phenprocoumon	DOAK
Prophylaxe von Schlaganfall/Embolie/Tod	Wirkung gut	Nicht unterlegen, teilweise sogar besser
Komplikationen, insbesondere Blutung	Bekannt und vertretbar	Nicht unterlegen, bezüglich intrakranieller Blutung überlegen
Dosierung	Variabel	Konstant
Onset/Offset	Langsam	Schnell(er)
Bridging	i.d.R. notwendig	i.d.R. nicht notwendig
Monitoring	Notwendig	-
Medikamenten-Interaktion	Hoch	Niedrig(er)
Langjährige Erfahrung	+++	-
Antidot	Vitamin K	-
Kosten	+	++++

Tabelle 3: Vergleich „alte“ orale Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten) versus DOAK (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran) (Osterspey und Zylka-Menhorn, 2011).

Für jede der genannten Substanzen wurde eine große randomisierte Studie vorgelegt. Die RELY Studie konnte die Nichtunterlegenheit des Thrombininhibitors Dabigatran gegenüber Warfarin an Patienten mit Vorhofflimmern zeigen, wobei die Häufigkeit von Insulten oder systemischen Embolien um 35 % und schwere Blutungen um 20 % reduziert wurde (Connolly

und Ezekowitz, 2009). Die Ergebnisse der ARISTOTLE Studie und die ROCKET-AF Studie konnten die Nichtunterlegenheit von Apixaban beziehungsweise Rivaroxaban gegenüber Warfarin zeigen (Hylek et al., 2014; Patel et al., 2011). Die ENGAGE AF-TIMI 48 - Studie zeigte, dass durch den direkten Faktor-Xa-Inhibitor Edoxaban die jährliche Inzidenz schwerer Blutungen und die Mortalität durch kardiovaskuläre Ursachen gegenüber Warfarin signifikant gesenkt werden konnte (Giugliano et al., 2013). Zu Beginn der Behandlung mit den DOAK sowie im Verlauf muss mindestens einmal jährlich die Nierenfunktion mittels Creatinin Clearance (CrCl) überprüft werden. Bei einer CrCl < 30 ml/min ist die Behandlung mit Dabigatran kontraindiziert. Für Apixaban, Rivaroxaban sowie Edoxaban stellt eine terminale Niereninsuffizienz (CrCl < 15 ml/min) eine Kontraindikation dar (Diener und Weimar, 2012). Ein großes wirtschaftliches Problem stellen jedoch die enorm höheren Kosten der neuen Substanzen dar. Ist bei Marcumar mit einem Tagesumsatz von 0,20 € zu rechnen, bringt es Dabigatran auf circa 3,40 € pro Tag (Osterspey und Zylka-Menhorn, 2011).

1.8.3 Heparin

- Struktur und Wirkung -

Heparine sind körpereigene Mucopolysaccharide, welche hemmend auf die Gerinnungskaskade wirken und somit in der Antikoagulation Verwendung finden. Die Bildung findet in Mastzellen sowie basophilen Granulozyten der Leber und Lunge statt. Für den therapeutischen Bereich bedient man sich der Extraktion aus tierischen Organen insbesondere der Darmmucosa des Schweins (Bruchhausen, 1993). Das Molekül besteht überwiegend aus unverzweigten sulfatierten Sacchariden wie Glucuronsäure, Glucosamin und Iduronsäure. Heparine mit einer Kettenlänge ab 18 Monosacchariden und einem Molekulargewicht von 12 000 bis 15 000 Dalton werden als hochmolekulares oder unfraktioniertes Heparin (UFH) bezeichnet. Eine Kettenlänge von 5 bis 17 und einer Molekülmasse von 4 000 bis 6 500 Dalton spricht für ein niedermolekulares Heparin (NMH), englisch Low Molecular Weight Heparin (LMWH) (Lüllmann et al., 2010). Aufgrund seiner negativen Ladung neigt das Heparinmolekül zur Komplexbildung mit bestimmten Proteinen wodurch diese ihre biologische Eigenschaft verändern. Besonders Antithrombin III wird dank seiner positiv geladenen Lysin-Gruppe von Heparin gebunden und um das bis zu 700-fache aktiviert. Der Heparin-Antithrombin-Komplex hemmt Thrombin und Faktor Xa und greift somit in die gemeinsame Endstrecke der Gerinnungskaskade ein. Unfraktioniertes Heparin stellt den Antagonist von Thrombin und in geringem Maße von Faktor Xa dar, wohingegen das niedermolekulare He-

parin lediglich zu einer Inhibierung des Faktor Xa führt (siehe Tabelle 4) (Herold, 2015). Fraktioniertes Heparin weist gegenüber dem unfraktionierten weniger Nebenwirkungen, wie die gefürchtete heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT), auf (Haass und Treib, 1999). Als Antidot bei schweren Blutungen nach Heparin-Gabe steht Protamin zur Verfügung, wobei 1 ml Protamin 1 000 I.E. Heparin neutralisieren (Herold, 2015).

	Unfraktioniertes Heparin (UFH)	Niedermolekulares Heparin (NMH)
Molekulargewicht (Dalton)	12 000 – 15 000	4 000 – 6 500
Kontrolle des Effekts	PTT	Nicht nötig
HIT II	1- 3 %	Extrem selten
Anti- IIa- Aktivität	+++	0
Anti- Xa- Aktivität	++	+++
Anwendung	i.v. Infusion kontinuierlich	1-2x/d subkutan
Aufhebung durch Protamin	+++	Partiell 35-80 %

Tabelle 4: Vergleich von unfraktioniertem und fraktioniertem, niedermolekularem Heparin (Herold, 2015).

- Therapeutischer Einsatz -

Ziel der frühzeitigen PTT-wirksamen intravenösen Heparinisierung nach ischämischem Infarkt ist das Verhindern eines rezidivierenden Embolus sowie das Fortschreiten einer lokalen Thrombose. Eine der größten Medikamentenstudien der Medizingeschichte, die „International Stroke Trial“, überprüfte an 19 435 Patienten die Wirksamkeit von Aspirin (300 mg täglich) gegenüber unfraktioniertem Heparin (5 000 bzw 12 500 I.E. s.c. 2x täglich) nach ischämischem Schlaganfall (IST, 1997). Die primären Endpunkte stellten Mortalität innerhalb der ersten 14 Tage sowie Mortalität und Morbidität nach 6 Monaten dar. Hinsichtlich der Mortalität bestand kein Unterschied zwischen Kontroll- und Heparingruppe. Dabei wurden jedoch auch Patienten ohne gesicherte kardiale Emboliequelle in die Studie eingeschlossen. Eine geringere Rezidivrate an Schlaganfällen konnte unter den Heparinpatienten festgestellt werden (2,9 % vs. 3,8 %), was jedoch durch eine signifikant höhere Rate intrazerebraler Hämorrhagien (1,2 % vs. 0,4 %) rationalisiert wurde. Aktuell liegt jedoch keine valide Evidenz für die generelle Empfehlung von Heparin bei ischämischem Schlaganfall vor. Eine sogenannte PTT-gesteuerte Vollheparinisierung ist bisher beschränkt auf besondere Einzelfälle und ein vorheriger Ausschluss einer intrakraniellen Blutung ist absolute Voraussetzung. Unter die limitierte Indikation zur direkten Vollheparinisierung fällt der ischämische Schlaganfall be-

dingt durch kardiogene Embolien mit hohem Reembolisationsrisiko wie im Falle von künstlichen Herzklappen, absoluter Arrhythmie (Vorhofflimmern), Myokardinfarkt mit intrakardialen Thromben sowie einer Endokarditis. Des Weiteren kann die Heparinisierung bei Koagulopathien wie dem Mangel von Protein C, Protein S, Faktor V oder Prothrombin Anwendung finden. Auch bei Dissektion extrakranieller Arterien, Sinusvenenthrombose sowie einer hochgradigen oder symptomatischen extra- und intrakraniellen Stenose kann die Heparinisierung in Frage kommen (Sauermann et al., 2001).

Bisher ist die Datenlage bezüglich aussagekräftiger Studien zum intravenösen Einsatz von Heparin mit sorgfältiger Überwachung der PTT bei kardialer Emboliequelle allerdings nicht ausreichend untersucht. Eine italienische Studie untersuchte das klinische Ergebnis nach 90 Tagen bei intravenöser Heparin-gabe (24 000 I.E. pro Tag) innerhalb 3 Stunden nach Symptombeginn gegenüber alleiniger Verabreichung von Kochsalzlösung (Camerlingo et al., 2005). Hierbei wurde eine partielle Thromboplastinzeit (PTT) vom Zwei- bis Zweieinhalbfachen des Ausgangswertes angestrebt. Es zeigte sich eine Verbesserung der Selbstständigkeit (Modified Rankin Scale ≤ 2) von 38,9 % gegenüber 28,6 % in der Kontrollgruppe sowie eine geringere Todesrate (16,8 % gegenüber 21,9 %). Jedoch stieg die Anzahl symptomatischer Hirnblutungen von 1,4 % auf 6,2 % unter Heparinisierung und auch eine zunehmend große extrazerebrale Blutungsrate (2,9 % gegenüber 1,4 %) war zu vermerken. Somit konnte die Wirksamkeit von Heparin in der Frühphase einer Schlaganfallbehandlung belegt werden, welche jedoch unter Berücksichtigung einer hohen zerebralen Blutungsrate mit äußerster Vorsicht gehandhabt werden sollte.

Absolut kontraindiziert ist der Einsatz von Heparin bei dem Vorliegen einer intrazerebralen Blutung, einer akuten Blutungsquelle oder einer HIT Typ II. Relative Kontraindikationen stellen eine medikamentös nicht kontrollierbare Hypertonie, zerebrale Mikroangiopathie sowie ein großer frischer Hirninfarkt (z. B. > 50 % des Mediaterritoriums) aufgrund der erhöhten Einblutungsgefahr dar (Diener und Hacke, 2004). Um mögliche Risiken zu minimieren genügt bei heparinisierten Patienten nicht die alleinige Kontrolle der Gerinnung mittels PTT, auch das Blutbild muss engmaschig kontrolliert werden. Nur so kann eine Heparin-induzierte Thrombozytopenie (HIT) oder ein Abfall des Hämoglobins und eine damit einhergehende eventuelle Blutungskomplikation rechtzeitig erkannt werden.

Es lässt sich festhalten, dass bisherige Studien eine niedrige PTT mit einer Zunahme an Reinfarkten und eine hohe PTT mit einer zunehmenden symptomatischen Blutungsrate assoziieren (Chamorro et al., 1999). Somit gilt es die bestmögliche Einstellung einer Heparinisierung zu finden um daraus das Minimum von Blutungsrisiko und Reinfarkten zu erzielen.

1.9 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Der Vorteil einer Behandlung mit Heparin bei Patienten nach akutem Hirninfarkt mit nachgewiesener kardialer Emboliequelle ist trotz mehrerer Studien aktuell noch immer ungewiss. Im klinischen Alltag wird derzeit in der Mehrzahl aller Kliniken bei vorliegendem Vorhofflimmern eine Vollheparinisierung in der Akutphase als Sekundärprophylaxe bis zur Einleitung einer Antikoagulation durchgeführt (Daffertshofer et al., 2003). Dies ist begründet durch die aktuelle Studienlage, welche eine deutlich höhere Reinfarktrate unter alleiniger Thrombozytenaggregationsinhibition zeigt. Allerdings ist eine höhere Rate an Blutungskomplikationen unter Vollheparinisierung problematisch. Es stellt sich jedoch die Frage, ob eine mittelgradig-dosierte Heparinisierung (im Folgenden „moderate Heparinisierung“ genannt) den Vorteil der reduzierten Reinfarktrate ohne erhöhtes Einblutungsrisiko ergeben kann. Ferner wäre zu prüfen, ob nicht eine transiente moderate Heparinisierung die iatrogen durch die intravenöse Thrombolysetherapie initiierte pathologische Gerinnungsaktivierung abmildern kann. Anhand des Homburger Schlaganfallkollektivs sollen daher folgende wissenschaftliche Fragestellungen erhoben und mit den Ergebnissen der Literatur vergleichend analysiert werden:

- 1) Zeigt sich ein Rückgang der Sekundärinfarkte unter moderater Heparinisierung?
- 2) Ist die Blutungskomplikationsrate bei lediglich moderater Heparinisierung vergleichbar mit der Rate unter Thrombozytenaggregationsinhibition?
- 3) Ist die Mortalität unter moderater Heparinisierung reduziert im Vergleich zur Thrombozytenaggregationsinhibition?
- 4) Zeigt sich eine Verbesserung des klinischen Ergebnisses bei moderater Heparinisierung im Vergleich zur Behandlung mit Thrombozytenaggregationsinhibition?

Alle Fragen wurden im gesamten Hirninfarktkollektiv wie auch in der Subgruppe der Patienten mit Vorhofflimmern analysiert.

2 Material und Methodik

2.1 Studiendesign und –population

Im Rahmen dieser retrospektiven monozentrischen Kohortenstudie erfolgte die Datenerhebung von Patienten mit gesichertem ischämischem Schlaganfall in der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums des Saarlandes. Die benötigten Patientendaten sowie die medizinische Dokumentation wurden durch das am Universitätsklinikum verwendete Klinikinformationssystem SAP (Systeme, Anwendungen, Produkte) ausfindig gemacht. Die Analyse der Daten wurde durch die Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt. Jeder Teilnehmer oder dessen gesetzlicher Vertreter musste schriftlich der Studienteilnahme zustimmen. Zum Ausschluss einer Beeinflussung des Studienergebnisses zuungunsten Patienten mit schweren Schlaganfällen, durften nach Genehmigung der Ethikkommission bereits verstorbene Patienten ebenfalls analysiert werden. Von November 2009 bis März 2012 wurden insgesamt 1 649 Patienten mit ischämischem Schlaganfall erfasst. Hierbei wurde von 15 Patienten die Teilnahme an der Studie verweigert, 541 weitere erfüllten nicht die Einschlusskriterien. Zur Erfassung der Daten wurde das gesamte Patientenkollektiv ischämischer Schlaganfälle ($n = 1\,093$) verwendet. Die Sekundärprävention wurde unterteilt in therapeutisch wirksame mittelgradig dosierte Heparinisierung ($n = 361$) oder eine Thrombozytenaggregationshemmung ($n = 732$), woraus sich 2 Gruppen ergaben:

HeparinGruppe $n = 361$	Patienten mit ischämischem Schlaganfall unter moderater Heparinisierung
Kontrollgruppe $n = 732$	Patienten mit ischämischem Schlaganfall unter Thrombozytenaggregationshemmung (TAH)

Eingeschlossen wurden Patienten über 18 Jahren mit ischämischem Schlaganfall, welche einer schriftlichen Einwilligungserklärung zur Verwendung ihrer Daten zugestimmt hatten. Ausschlusskriterien stellten eine fehlende Einwilligungserklärung, Patienten in pflegerischer Betreuung ohne Einwilligung des gesetzlichen Vertreters sowie organisatorische Gründe dar. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden im Rahmen einer internen Leitlinie alle Patienten 24 Stunden nach erfolgter intravenöser Thrombolysebehandlung für 48 Stunden heparinisiert (siehe Abbildung 3). Des Weiteren erhielten kardioembolische Schlaganfälle aufgrund von Vorhofflimmern eine moderate Heparinisierung, sofern keine Kontraindikationen hierfür vor-

lagen. Diese Subgruppe kardioembolischer Schlaganfall durch Vorhofflimmern wurde gesondert analysiert (siehe Abbildung 4).

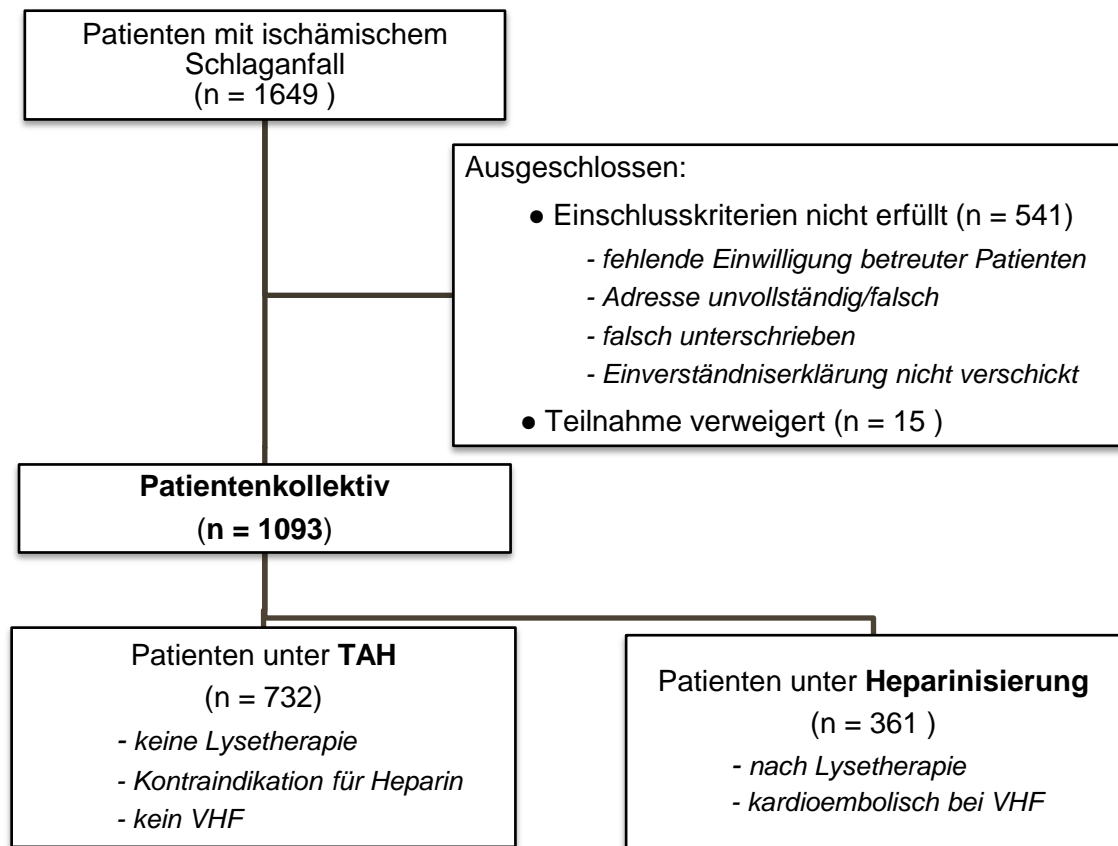


Abbildung 3: Flussdiagramm aller eingeschlossenen Patienten im Gesamtkollektiv.

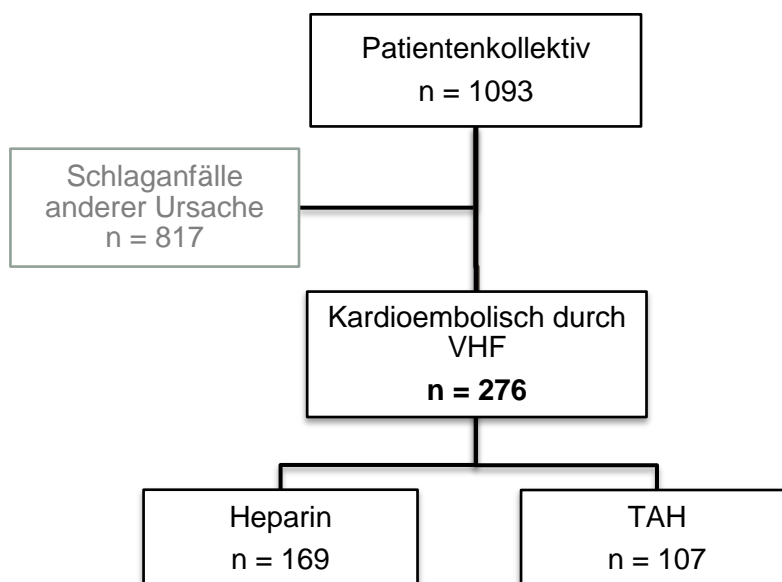


Abbildung 4: Flussdiagramm der Zielgruppe kardioembolische Schlaganfälle. Unterteilung in die jeweilige Sekundärprophylaxe.

Im Gesamtkollektiv wurde in Zusammenschau mit der Lokalisation des Schlaganfalls anhand der Bildgebung sowie bestehende Vorerkrankungen und der gezeigten Symptomatik des Patienten auf die dazugehörige Ätiologie (arterio - arteriell, kardioembolisch, mikroangiopathisch oder unklar) geschlossen. Wie erwähnt, erhielten alle Patienten 24 Stunden nach erfolgter intravenöser Thrombolyse und fehlender Kontraindikation eine 48-stündige Heparinisierung. Bei Patienten, welche für eine Heparinisierung in Frage kamen, wurde ein PTT-Wert von 40 - 50 Sekunden mittels moderater Heparinisierung angestrebt. Zur genaueren Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde die HeparinGruppe anhand der PTT-Werte in zwei Subpopulationen unterteilt (siehe Abbildung 5). Ebenso wurde diese Unterteilung bei kardioembolischen Schlaganfällen vorgenommen (siehe Abbildung 6).

Die unter Heparinisierung gefürchtete Blutungsrate sowie das Auftreten eines Reinfarktes sollte ebenso wie das funktionelle Ergebnis und die Mortalität im Vergleich zu einer Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmung erfasst und evaluiert werden.

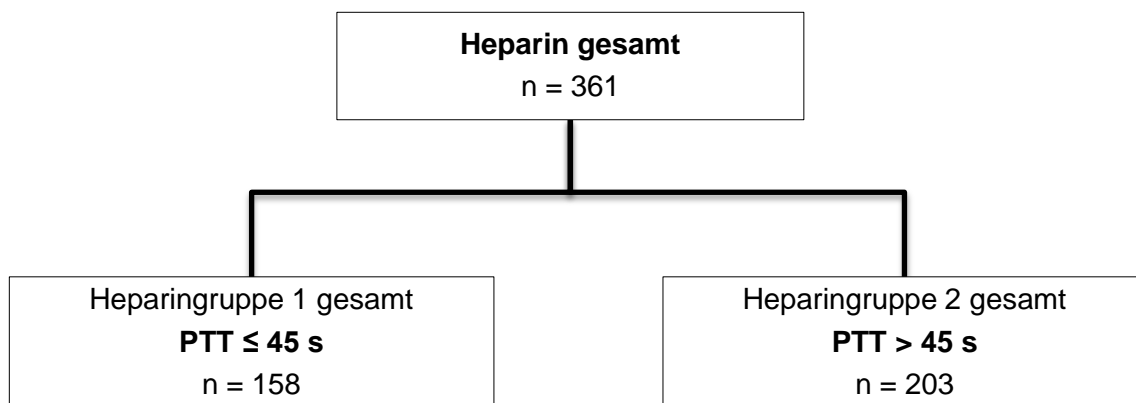


Abbildung 5: *HeparinGruppe im Gesamtkollektiv. Unterteilung anhand der mittleren PTT.*

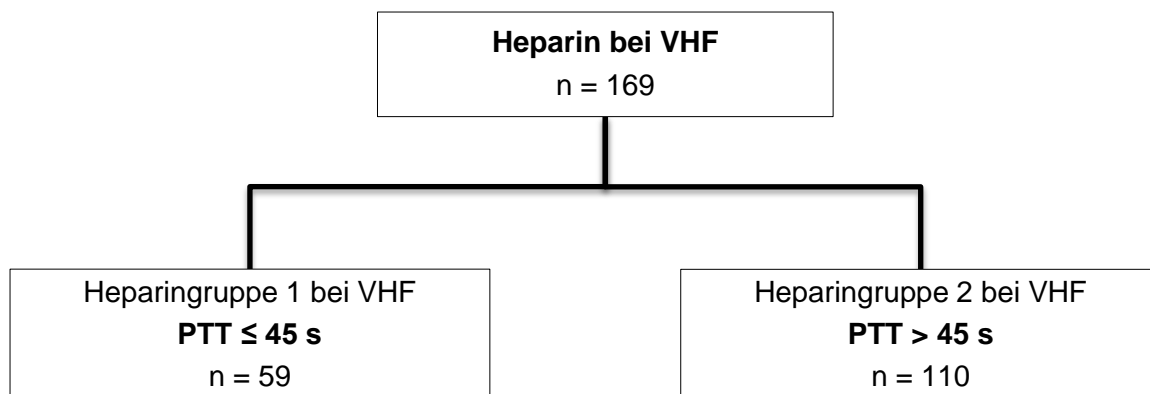


Abbildung 6: *HeparinGruppe bei kardioembolischen Schlaganfällen. Unterteilung anhand der mittleren PTT.*

2.2 Datenerhebung

Bei Eintreffen in der Klinik wurde der Patient zur Bewertung der Hirnfunktion einer neurologischen Untersuchung unterzogen. Zur Beurteilung des neurologischen Defizits nach Infarktgeschehen wurden etablierte Wertungsskalen wie die Schlaganfallskala der staatlichen Gesundheitsinstitute der USA (*National Institutes of Health Stroke Scale*, NIHSS) (siehe Tabelle 5) sowie die modifizierte Rankin-Skala (siehe Tabelle 7) eingesetzt.

	Kategorie	Detail	Punkte
1a	Bewusstseinslage (Vigilanz)	Wach – benommen – somnolent - Koma	0-3
1b	Orientierung	Frage nach Monat und Alter	0-2
1c	Befolgung von Aufforderungen	Augen und Hände öffnen/schließen	0-2
2	Blickbewegung (Okulomotorik)	Normal - / partielle- / komplette Blickparese	0-2
3	Gesichtsfeld	Normal - / partielle- / komplette- / bilaterale Hemianopsie	0-3
4	Facialisparese	Normal - gering - partiell - vollständig	0-3
5	Motorik der Arme Linker/ rechter Arm	Normal - Absinken - keine Bewegung	Je 0-4
6	Motorik der Beine Rechtes/ linkes Bein	Normal - Absinken - keine Bewegung	Je 0-4
7	Extremitätenataxie	Normal - eine / beide Extremitäten	0-2
8	Sensibilität	Normal - leichter / schwerer Verlust	0-2
9	Sprache, Aphasie	Normal - leicht - schwer - stumm	0-3
10	Dysarthrie	Normal - leicht - schwer	0-2
11	Neglect	Normal - eine sensible Qualität - halbseitig	0-2

Tabelle 5: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

Die maximale Punktzahl aus den Untersuchungen des NIHSS ergibt 42 Punkte. Je höher die Punktzahl, desto ausgedehnter ist der Schlaganfall (siehe Tabelle 6).

Punkte	Schweregrad des Schlaganfalls
0	Keine Schlaganfall Symptome
1-4	Leichter Schlaganfall
5-15	Mäßiger Schlaganfall
16-20	Mäßiger bis schwerer Schlaganfall
21-42	Schwerer Schlaganfall

Tabelle 6: Schweregrad eines Schlaganfalls anhand der NIHSS (Schulz et al., 2014).

Die modifizierte Rankin-Skala dient zur Einschätzung des Ausmaßes einer Behinderung im alltäglichen Leben, wie sie im Rahmen eines Schlaganfalls auftreten kann. Diese Skala reicht von 0 entsprechend keinen Symptomen bis 6 entsprechend Tod. Hierbei wurden die Werte des Patienten vor dem Ereignis (anamnestisch), bei Aufnahme und bei Entlassung festgehalten. Ein gutes klinisches Ergebnis im Sinne einer funktionellen Unabhängigkeit wurde mit einem mRS von 0 bis 2 gleichgesetzt.

Punkte	Neurologisches Defizit
0	Keine Symptome
1	Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen; kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten
2	Geringgradige Funktionseinschränkung; unfähig alle früheren Aktivitäten zu verrichten, ist aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen
3	Mäßiggradige Funktionseinschränkung; bedarf einiger Unterstützung, ist aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen
4	Mittelschwere Funktionseinschränkung; unfähig, ohne Hilfe zu gehen und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen
5	Schwere Funktionseinschränkung; bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit
6	Tod

Tabelle 7: Beurteilung des neurologischen Defizits mittels modifizierter Rankin-Skala (Banks und Marotta, 2007).

Zur ätiologischen Einordnung des Schlaganfalles und der sich daraus ergebenden therapeutischen Konsequenz, erfolgte die Einteilung gemäß der TOAST-Klassifikation in makroangiopathisch, kardiogen - embolisch, mikroangiopathisch sowie Schlaganfälle anderer oder unklarer Ätiologie (Adams et al., 1993). Diagnostische Untersuchungen zur Sicherung der Ätiologie umfassten eine Schnittbilddiagnostik des Gehirns, Gefäßdiagnostik der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Gefäßen mittels Ultraschall oder digitaler Subtraktionsangiographie, kardiologische Diagnostik mittels Echokardiographie oder Elektrokardiogramm sowie eine laborchemische Diagnostik.

Die entsprechende Infarktlokalisation wurde mittels kranialer Computertomographie (cCT) bestimmt und wie folgt untergliedert:

- A. cerebri media (MCA)
- A. cerebri anterior (ACA)
- A. cerebri posterior (PCA)
- Hirnstamm
- Cerebellum
- Thalamus.

Zur Darstellung der epidemiologischen Daten wurden mögliche zerebrovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, bestehende koronare Herzerkrankung, Hyperlipoproteinämie oder Nikotinabusus erfragt oder aus alten Arztbriefen entnommen. Auch die häusliche Medikation wurde auf eine bereits bestehende Antikoagulation oder Thrombozyteninhibition untersucht. Ebenso wurden intrakranielle Stenosen oder Schlaganfälle aus der Vorgeschichte notiert, da diese einen Reinfarkt begünstigen können.

Erfüllte ein Patient die Kriterien zur Verabreichung einer moderaten Heparinisierung, erfolgte die Überwachung anhand des PTT-Wertes, wobei stets der jeweilige Ausgangswert vor Therapiebeginn und täglich weitere zwei Messungen notiert wurden. Bei Überschreiten des gewünschten PTT-Wertes (40 - 50 Sekunden) wurde die Dosierung mittels Dauerperfusor reduziert oder die Behandlung sistiert. Die Überprüfung einer möglichen Einblutung oder eines Reinfarktes erfolgte mittels klinischer Untersuchung und cCT.

2.3 Studienendpunkte

Als primäre Endpunkte wurden die Anzahl der Reinfarkte sowie die intrakranielle Blutungsrate nach erfolgter milder Heparinisierung festgelegt. Ein sekundärer Endpunkt stellte das klinische Ergebnis bei Entlassung dar, was mithilfe des mRS evaluiert wurde. Ein gutes klinisches Ergebnis wurde definiert mit einem $mRS \leq 2$, gemäß einer funktionellen Unabhängigkeit. Ein schlechtes Ergebnis, entsprechend einer funktionellen Beeinträchtigung oder Behinderung, wurde mit einem mRS von 3 bis 6 definiert. Weitere sekundäre Endpunkte waren die Hospitalisierungszeit in Tagen, sowie eine neurologische Verschlechterung, entsprechend einer Zunahme des NIHSS Wertes bei Entlassung. Der Sicherheitsendpunkt wurde als Mortalität innerhalb des stationären Klinikaufenthaltes definiert.

2.4 Statistische Analyse

Alle benötigten Daten wurden aus den Patientenakten eingelesen und im Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel 2010 festgehalten. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe des Softwareprogramms *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* für Windows, Version 23.0.0.2 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) vorgenommen.

Zum Vergleich der primären Endpunkte Reinfarkt und Einblutung zwischen Heparin und Thrombozytenaggregationshemmer wurde der exakte Test von Fisher als Signifikanztest angewendet. Zur Überprüfung der klinischen Ergebnisse (anhand mRS und NIHSS) und des stationären Aufenthaltes auf Normalverteilung wurde der Kolmogorov-Smirnov-Lilliefors Test verwendet. Da sich hierbei die Werte als nicht normalverteilt erwiesen, kam anschließend der Mann-Whitney-U-Test als nichtparametrischer Signifikanztest für den Gruppenvergleich zur Anwendung.

Die Darstellung der metrischen Variablen erfolgte als Mittelwerte und Mediane, während die Streumaße als Standardabweichungen und Quartile angegeben wurden. Zur Abbildung der Mediane und Quartilsabstände wurden Boxplots angefertigt. Während in den Boxen der Median sowie die 25. bis 75. Perzentile aufgetragen sind, entsprechen die T-Balken dem 1,5-fachen des Interquartilsabstandes nach Tukey. Alle Daten die außerhalb dieses Wertes liegen werden als Ausreißer- bzw. Extremwerte mittels Punkte gekennzeichnet. Kategorisierte Daten wurden mittels Balkendiagramme dargestellt.

Bezüglich der Signifikanz wurde mit drei Signifikanzniveaus gearbeitet und entsprechend in den Abbildungen vermerkt:

- $p \leq 0,05$: signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5 %) *
- $p \leq 0,01$: sehr signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1 %) **
- $p \leq 0,001$: höchst signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 1 ‰) ***.

Die Literaturrecherche erfolgte mittels PubMed Central (PMC) und dem Wissenschaftsserver der Universität des Saarlandes.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Basisparameter

Im Zeitraum von November 2009 bis März 2012 wurden unter Berücksichtigung der oben genannten Einschlusskriterien insgesamt 1 093 Patienten mit ischämischem Schlaganfall am Klinikum für Neurologie der Universitätsklinik des Saarlandes in die Studie aufgenommen. Zur Erfassung epidemiologischer Daten wurde das gesamte Patientenkollektiv ($n = 1\,093$) erfasst, was im Folgenden dargestellt wird. Zusätzlich wurde die Zielgruppe kardioembolische Schlaganfälle mit Vorhofflimmern gesondert analysiert, worauf im Abschnitt 3.5 genauer eingegangen wird.

Alle Patienten wurden entsprechend der erhaltenen Sekundärprophylaxe in 2 Kohorten unterteilt. Die nachfolgend genannte HeparinGruppe ($n = 361$) erhielt zur Sekundärprophylaxe eine moderate Heparinisierung mit einem PTT - Zielwert von 40 - 50 Sekunden. Die Kontrollgruppe ($n = 732$) wurde mittels Thrombozytenaggregationshemmer (TAH) behandelt.

Bezüglich der Geschlechterverteilung wiesen beide Gruppen weniger Frauen auf. Es fanden sich insgesamt 478 Frauen und 615 Männer im Homburger Schlaganfallkollektiv. Hierbei waren 178 Frauen gegenüber 183 Männer unter moderater Heparinisierung und 300 Frauen gegenüber 432 Männer unter TAH (siehe Abbildung 7). Bezogen auf alle Patienten betrug das mittlere Alter 69 Jahre ($SD \pm 13,8$) mit einer Altersspannweite von 18 bis 94 Jahren. Ebenso betrug das mittlere Alter sowohl in der Heparin- als auch der Kontrollgruppe jeweils 69 Jahre (siehe Abbildung 8).

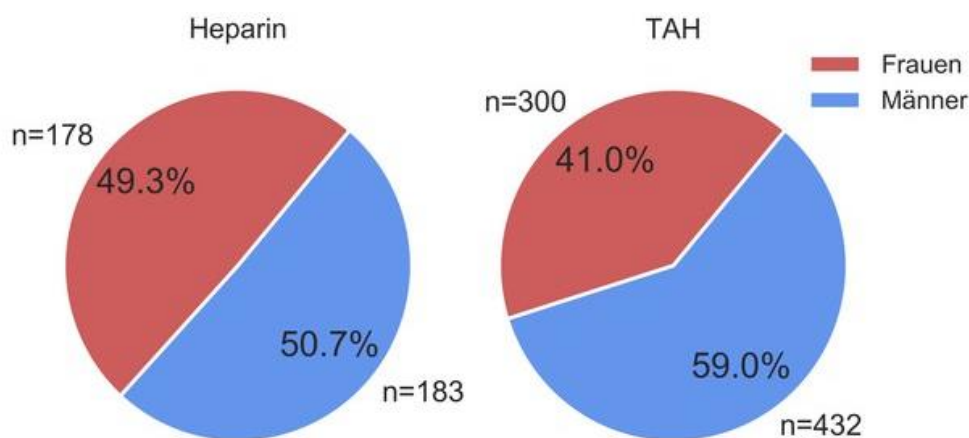


Abbildung 7: *Geschlechterverteilung der Heparin- und Kontrollgruppe.*

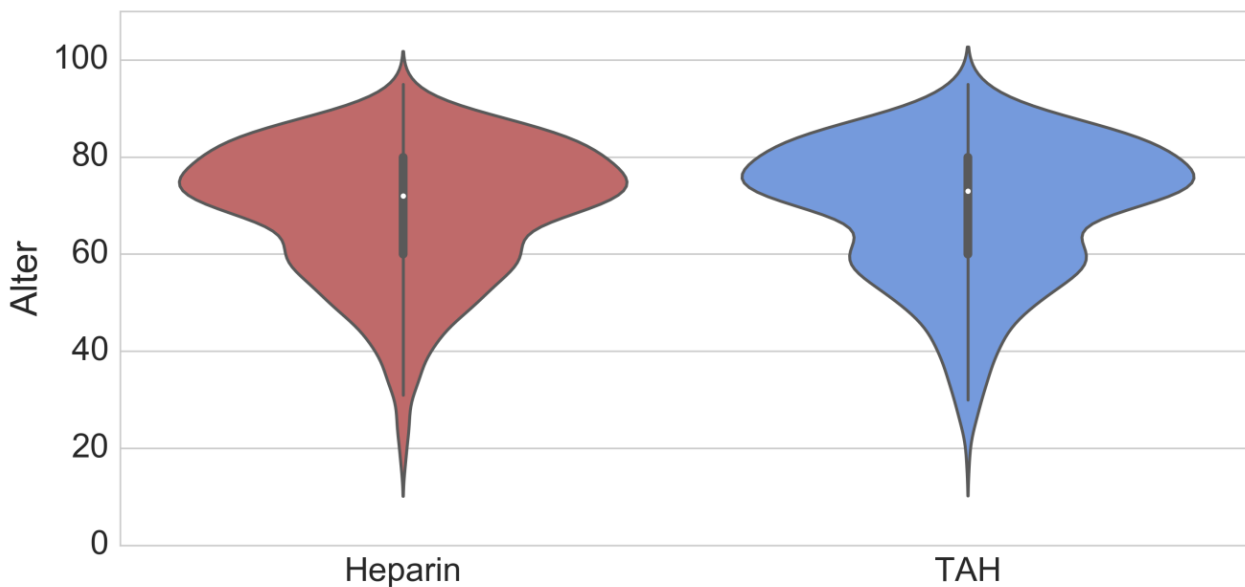


Abbildung 8: Altersverteilung in der Heparin- und TAH - Gruppe. Darstellung in einem Violinenplot. Die Breite des Plots stellt eine Schätzung der Populationsdichte dar. Im Inneren der Violine zeigt sich ein Boxplot mit Darstellung des Medians als weißen Punkt und Interquartilabstandes als dicker gezeichnete Linie.

Bezüglich der Vormedikation wurden die Patienten auf bereits vorhandene Antikoagulation untersucht. Innerhalb der HeparinGruppe waren 11,4 % der Patienten bereits antikoaguliert, wohingegen in der Kontrollgruppe 8,9 % vortheraPIert waren.

Die kardiovaskulären Risikofaktoren Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Bluthochdruck und Rauchen sind mit ihrer jeweiligen Häufigkeitsverteilung in Abbildung 9 dargestellt. Der häufigste Risikofaktor stellte in beiden Kohorten ein arterieller Bluthochdruck, definiert gemäß der europäischen kardiologischen Gesellschaft (ESC) als Wert über 140/90 mmHg, dar (71,7 % bzw. 70,3 %) (Mancia et al., 2013). Die gemessenen Werte unserer Studie stammen aus dem Notfallprotokoll und somit aus der Akutphase nach erlittenem Schlaganfall. Hierbei lag der systolische Blutdruck in der HeparinGruppe im Median bei 150 mmHg (IQA = 130 - 180) und 160 mmHg (IQA = 140 - 180) unter Thrombozytenaggregationshemmung.

Als signifikanter Risikofaktor kardioembolischer Schlaganfälle wurden Patienten mit bekanntem Vorhofflimmern vermerkt. Insgesamt wiesen 276 (25,25 %) Patienten ein Vorhofflimmern auf. In der HeparinGruppe hatten knapp die Hälfte der Patienten (46,8 %) ein bestehendes VHF (n = 169), in der Kontrollgruppe waren es 14,6 % (n = 107) mit VHF (siehe Abbildung 9).

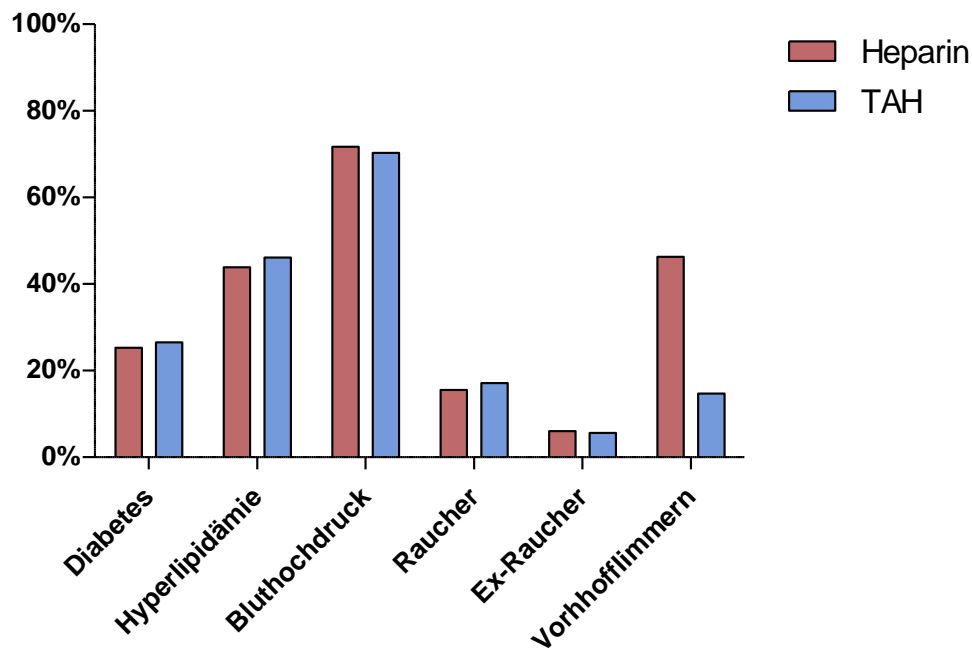


Abbildung 9: **Bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren.** Prävalenz von Diabetes, Hyperlipidämie, Bluthochdruck, Nikotinabusus, Vorhofflimmern in Prozent.

Die häufigste Infarktlokalisation stellte in beiden Gruppen die A. cerebri media dar (51,3 % vs. 70,8 %), gefolgt vom Hirnstamm als zweithäufigster Ort. Hämorrhagisch transformierte Infarkte wurden meist mit TAH therapiert (13,6 % vs. 3,8 %, $p < 0,001$) (siehe Abbildung 10).

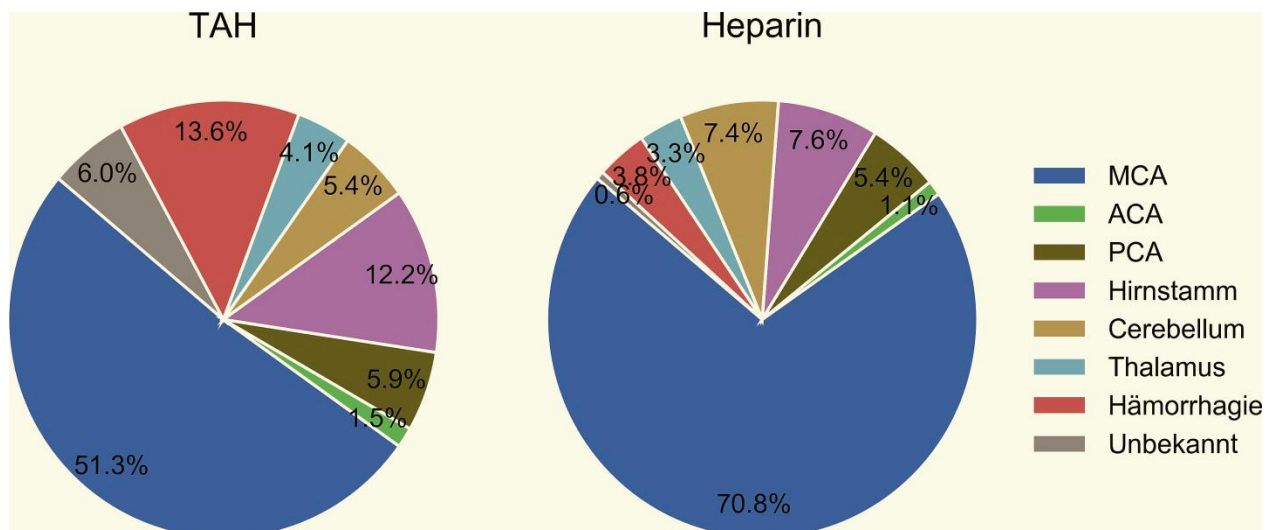


Abbildung 10: **Infarktlokalisation in beiden Patientengruppen.** Darstellung in Prozent der betroffenen Lokalisation. MCA = A. cerebri media, ACA = A. cerebri anterior, PCA = A. cerebri posterior.

3.2 Moderate Heparinisierung

Zur Überwachung der mittelgradig dosierten Heparinisierung wurde die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (PTT) herangezogen. Der mittlere Ausgangswert vor Beginn der Heparinisierung lag bei 27,2 Sekunden ($SD \pm 11,4$). Bei einer angestrebten PTT von 40 - 50 Sekunden, lagen die erzielten Werte mit einem Median von 45,9 Sekunden (mittlerer PTT-Wert 48,2 Sekunden) im optimalen Zielbereich (siehe Abbildung 11). Wie die Ausgleichsgeraden (= Regressionsgerade) zeigt, konnte dieser Wert unabhängig vom PTT Ausgangswert erreicht werden.

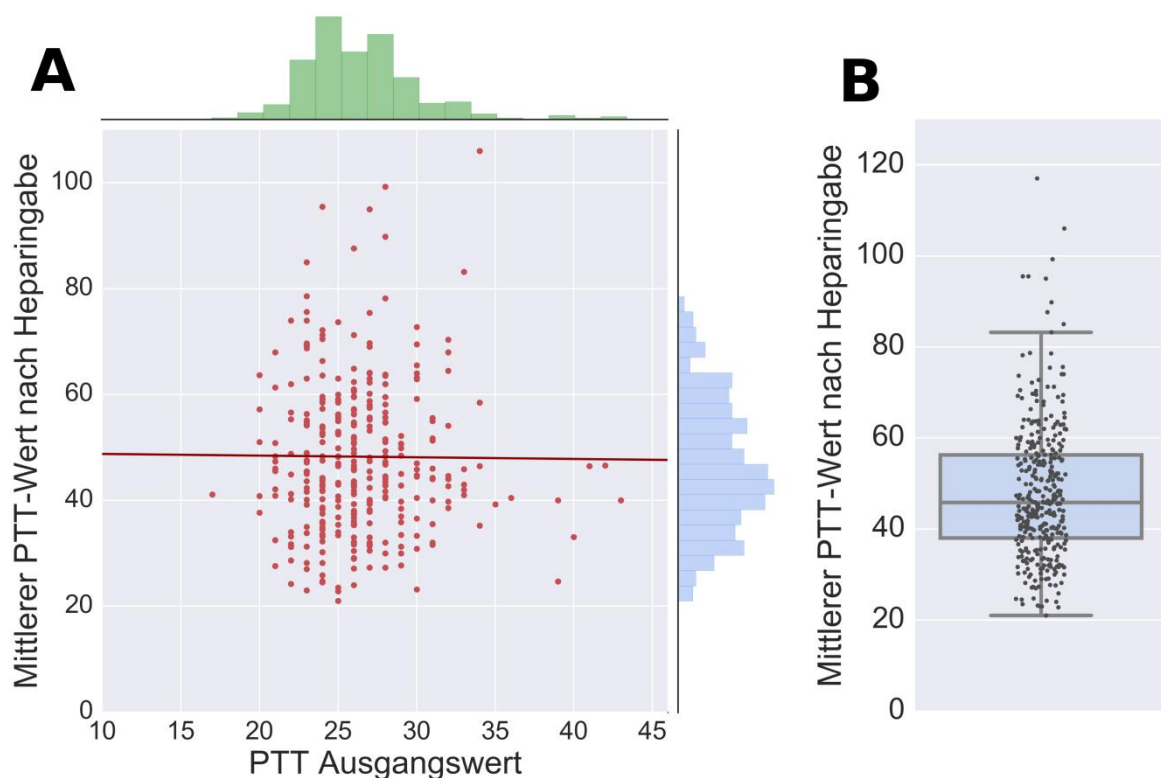


Abbildung 11: Effekt der Heparin-gabe auf den PTT-Wert. A: Jeder rote Punkt markiert den PTT Ausgangswert sowie den dazugehörigen mittleren PTT-Wert nach Heparin-gabe für einen Patienten. Die rote durchgezogene Linie entspricht der linearen Ausgleichsgerade, die den Zusammenhang zwischen beiden PTT-Werten darstellt. Oben bzw. rechts am Rand stellt ein Histogramm die Dichteverteilung des PTT-Ausgangswertes bzw. des mittleren PTT-Wertes nach Heparin-gabe dar. B: Boxplot des mittleren PTT-Wertes nach Heparin-gabe. Einzelne Punkte markieren einzelne Patienten.

Aufgrund der hohen Relevanz eines raschen Therapiebeginns wurde die Startzeit der Heparinisierung ermittelt. Die mittlere Dauer zwischen Symptombeginn und Therapiestart betrug 40,1 Stunden. Die Zeit, beginnend von der Ankunft im Klinikum bis zur Verabreichung von

Heparin, betrug 26,4 Stunden. Die Varianz ergibt sich aus der zeitlichen Verzögerung der Heparinisierung nach i.v. Thrombolyse, da hierbei der genannte Zeitabstand von 24 Stunden eingehalten werden muss. Abbildung 12 zeigt den Verlauf der PTT-Werte mit Beginn der Heparinisierung über den Beobachtungszeitraum von 5 Tagen inklusive des Ausgangswertes bei Aufnahme. Hierbei wird deutlich, dass das Zielniveau von 40 – 50 Sekunden im Mittel über die gesamte Zeit erreicht wurde. Bei Patienten mit i.v. Thrombolyse wurde nach dem obligaten Abstand von 24 Stunden über eine Dauer von 48 Stunden heparinisiert, so dass hier fehlende Daten des Beobachtungszeitraumes rausgerechnet wurden.

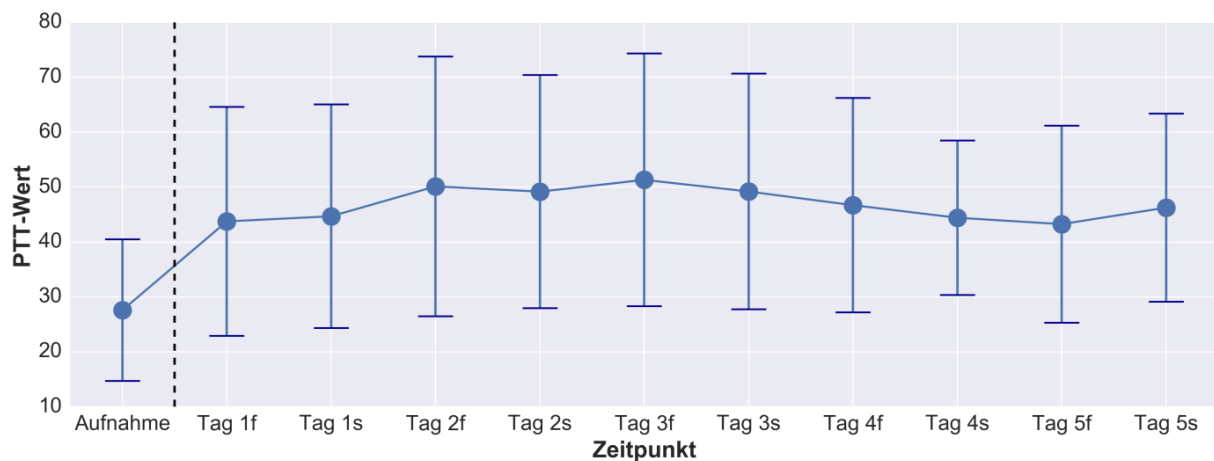


Abbildung 12: **PTT-Verlauf über 5 Tage.** Zu Beginn ist der Ausgangswert bei Aufnahme vermerkt. Tag 1 entspricht dem ersten Tag der Heparin-gabe. Die Mittelwerte sind als Punkte dargestellt, die Fehlerbalken kennzeichnen die Standardabweichungen. f = früh, s = spät.

3.3 Komplikationen und Mortalität

Das primäre Ziel der Sekundärprophylaxe besteht in der Vermeidung von Sekundärinfarkten. Insgesamt erlitten 5,7 % aller Patienten, unabhängig von der jeweiligen Therapie einen Reinfarkt. Unter Heparin hatten 29 (8,1 %) Patienten einen Reinfarkt, hingegen erlitten 33 (4,7 %) Patienten unter TAH einen erneuten Infarkt (siehe Tabelle 8).

Um einen Zusammenhang zwischen verabreichter Heparindosis und möglichen Komplikationen zu sehen, verglichen wir die Ereignisse in Abhängigkeit der PTT-Werte. Patienten unter Heparin zeigten im Falle eines Reinfarktes eine mittlere PTT von 41,2 Sekunden ($SD \pm 12$). Trat kein Zweitereignis ein, so lag die PTT im Mittel bei 48,8 Sekunden

(SD \pm 15,54). Eine höhergradige Heparinisierung wurde nach unseren Ergebnissen folglich mit weniger Reinfarkten assoziiert.

	Anzahl gesamt	Reinfarkt		p-Wert (2-seitig)
		ja	nein	
Heparin Gruppe 1 und 2	356	29 (8,1 %)	327 (91,9 %)	0,027
Thrombozytenaggregationshemmer	705	33 (4,7 %)	672 (95,3 %)	
Heparin 1: PTT MW \leq 45 s	157	18 (11,5 %)	139 (88,5 %)	0,002
Thrombozytenaggregationshemmer	705	33 (4,7 %)	672 (95,3 %)	
Heparin 2: PTT MW $>$ 45 s	199	11 (5,5 %)	188 (94,5 %)	0,581
Thrombozytenaggregationshemmer	705	33 (4,7 %)	672 (95,3 %)	

Tabelle 8: Vergleich Reinfarktrate zwischen Heparin und TAH. Darstellung in Prozent und absoluter Patientenzahl.

Ein weiterer primärer Endpunkt stellte die intrakranielle Blutungsrate dar. Unter mäßiger Heparinisierung kam es bei 7 % ($n = 25$) der Patienten zu einer intrakraniellen Einblutung. Unter Thrombozytenaggregationshemmung lag die Rate der intrakraniellen Blutung bei 6,4 % ($n = 45$). Betrachtet man die Einblutungsrate in Relation zur PTT, wiesen Patienten mit Blutung eine PTT von 45,93 Sekunden (SD \pm 17,44) auf. Bei Patienten ohne Blutung ergab sich eine PTT von 48,42 Sekunden (SD \pm 15,28), so dass hier kein signifikanter Zusammenhang der Dosierung zu sehen war (siehe Abbildung 13).

Als Sicherheitsendpunkt wurde die Mortalität innerhalb des stationären Aufenthaltes untersucht, wobei insgesamt 87 Todesfälle auftraten. In der Gruppe der Thrombozytenaggregationshemmer lag die Mortalität bei 9,3 % ($n = 63$). Demgegenüber betrug die Mortalität unter Heparinisierung 6,9 % ($n = 24$), was einer nicht signifikanten Mortalitätsreduktion entsprach (siehe Abbildung 14).

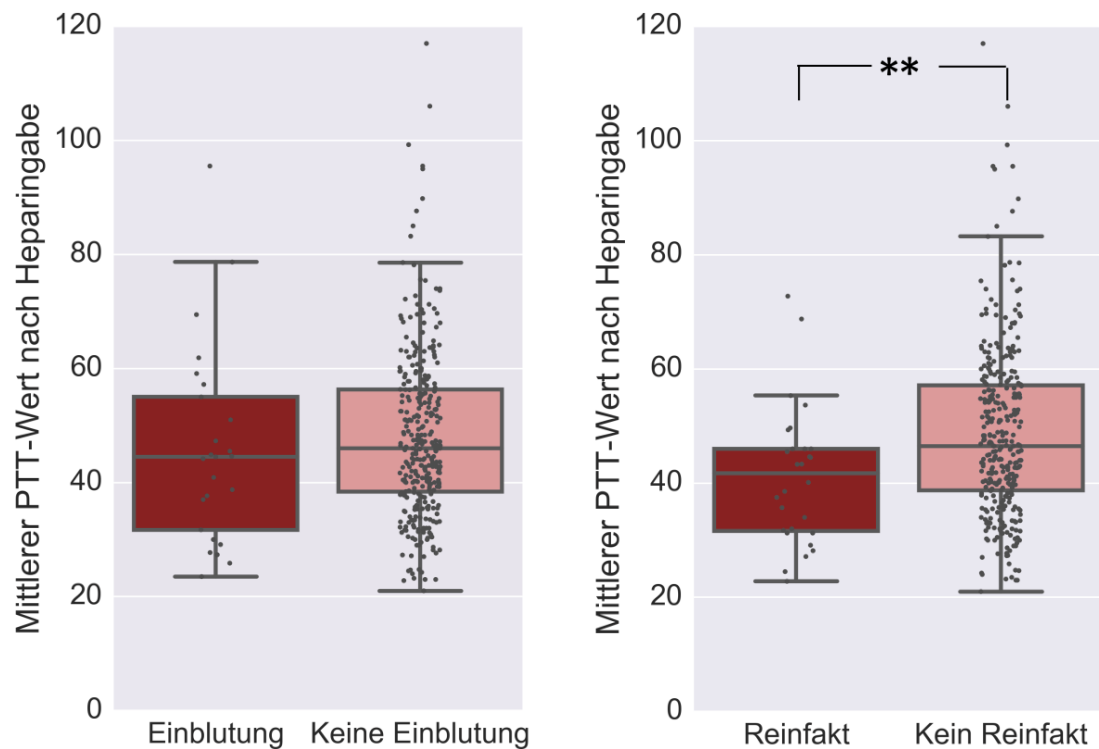


Abbildung 13: **Rate der Reinfarkte und Einblutungen aller Patienten unter Heparin in Abhängigkeit des PTT-Wertes.** Die Punkte markieren einzelne Patientendaten; ** $p < 0,01$.

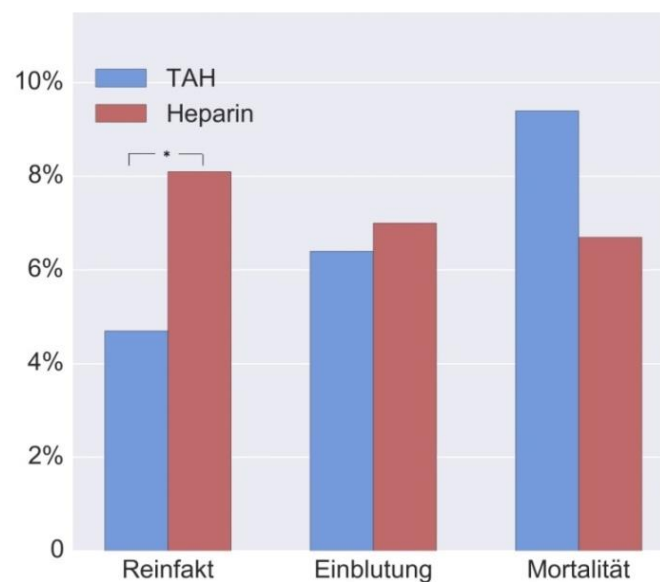


Abbildung 14: **Übersicht der Endpunkte im Gesamtkollektiv.** Reinfarkt-, Einblutungs- und Mortalitätsrate aller ischämischen Schlaganfälle in Prozent; * $p < 0,05$.

3.4 Neurologisches Defizit und klinisches Ergebnis

Das neurologische Defizit nach einem Schlaganfall wurde anhand der initialen NIHSS sowie der modifizierten Rankin-Skala bei Aufnahme errechnet. Um den klinischen Zustand des Patienten vor Infarktereignis einschätzen zu können und hieraus den Schweregrad des Schlaganfalls sowie die resultierende Beeinträchtigung zu beurteilen, notierten wir den anamnestisch erfragten mRS-Wert vor Infarktgeschehen. Dieser lag in der Heparin Gruppe bei 1,1 ($SD \pm 1,2$) und unter TAH bei 1 ($SD \pm 1,1$).

Der initiale NIHSS bei Aufnahme betrug in der Heparin Gesamtgruppe im Mittel 10,0 ($SD \pm 9,3$) und 7,6 ($SD \pm 9,4$) unter TAH. Die modifizierte Rankin-Skala (mRS) bei Aufnahme lag in der Heparin Gruppe bei 3,7 ($SD \pm 1,3$), was auf eine höhergradige Beeinträchtigung hinweist. Hingegen betrug diese unter TAH 3,1 ($SD \pm 1,6$), entsprechend einer mittelschweren Beeinträchtigung (siehe Abbildung 15). Patienten unter Heparinisierung hatten demnach eine klinisch und neurologisch schlechtere Ausgangslage bei Einlieferung ($p < 0,001$).

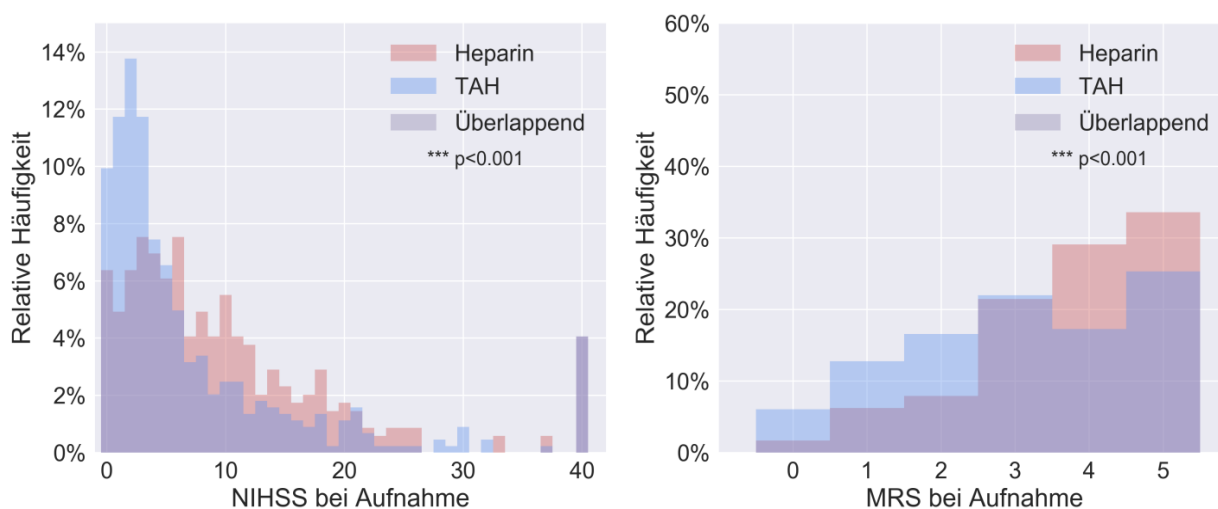


Abbildung 15: Neurologischer Befund bei Aufnahme. Darstellung der mRS - sowie NIHSS - Werte anhand ihrer relativen Häufigkeit. P-Wert $< 0,001$ anhand des Mann-Whitney-U-Tests.

Eine erneute Begutachtung erfolgte bei Entlassung der Patienten. Hier zeigte sich ein mittlerer NIHSS von 5,3 ($SD \pm 6,6$) in der Heparin- und ein Wert von 4,2 ($SD \pm 6,4$) in der Kontrollgruppe. Parallel dazu lag der mittlere mRS-Wert in der Heparin Gruppe bei 2,8 ($SD \pm 1,8$) und 2,5 ($SD \pm 1,9$) in der Kontrollgruppe. Somit verließen die meisten Patienten die Klinik mit einer gering- bis mittelgradigen Beeinträchtigung im alltäglichen Leben (siehe Abbildung 16).

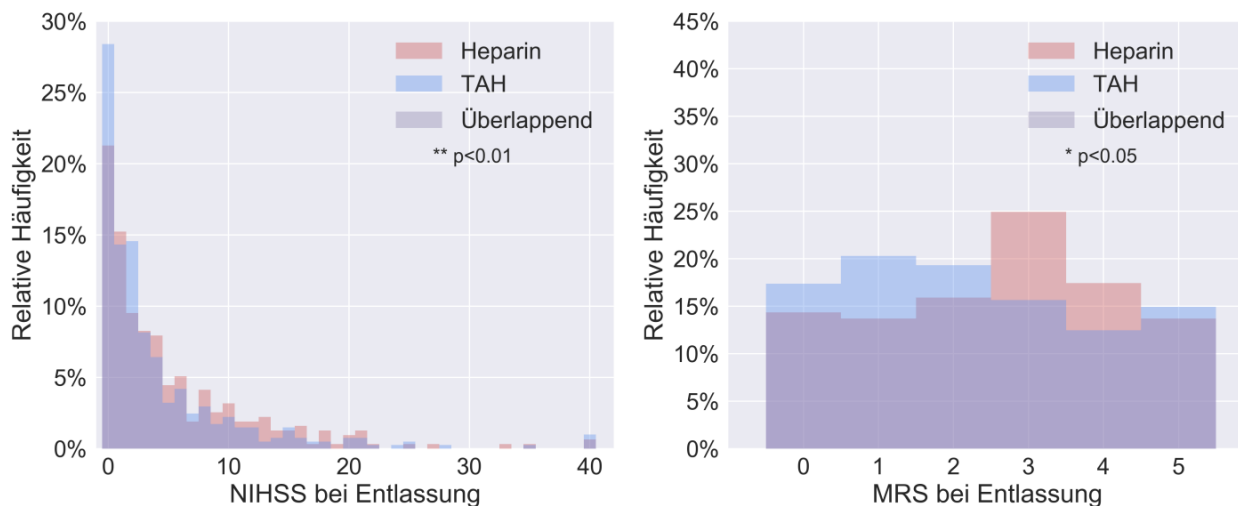


Abbildung 16: Neurologischer Befund bei Entlassung. Darstellung der mRS - und NIHSS - Werte anhand ihrer relativen Häufigkeit. P-Wert < 0,01 bzw < 0,05 anhand des Mann-Whitney-U-Tests.

Die Verbesserung des klinischen Ergebnisses während des stationären Aufenthaltes wurde mittels Differenz der NIHSS-Werte bei Aufnahme und Entlassung berechnet. Unter TAH ergab sich im Median eine Verbesserung im Sinne einer NIHSS Abnahme um einen Punkt. Insgesamt zeigte sich in der Heparin-Gruppe eine Verbesserung der NIHSS-Werte im Median von 3 Punkten zwischen Ankunft und Entlassung. Die Heparin-Gruppe 1 ($PTT \leq 45$ s) verzeichnete eine Verbesserung des NIHSS um 2 Punkte, Heparin-Gruppe 2 ($PTT > 45$ s) hingegen zeigte eine Verbesserung um 3 Punkte. Letztlich unterscheidet sich die Heparin-Gruppe signifikant von der TAH-Gruppe hinsichtlich einer Verbesserung des NIHSS-Wertes innerhalb des stationären Aufenthaltes (p-Wert < 0,001).

Gleichermaßen wurde das Ausmaß der Behinderung bei Entlassung mit der Ausgangssituation bei Ankunft im Klinikum anhand der modifizierten Rankin Skala verglichen (siehe Abbildung 17). Hierbei ergab sich für beide Gruppen, TAH und Heparin, eine mRS-Differenz im Median von einem Punkt zwischen Aufnahme und Entlassung. Durchschnittlich führte Heparin zu einer Verbesserung der mRS von 0,9 Punkten, wohingegen TAH lediglich zu einer Verbesserung von 0,5 Punkten führte (p < 0,001).

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer beschrieb die Zeit von der Aufnahme im Klinikum bis zur Entlassung. Diese betrug unter Heparin im Mittel 10,4 Tage ($SD \pm 8,8$) und 8,1 Tage ($SD \pm 6,9$) in der Kontrollgruppe (siehe Abbildung 18). Hierbei muss erneut im Falle einer i.v. Thrombolyse die 24-stündige Pause mit anschließender Heparinisierung über 48

Stunden berücksichtigt werden. Anhand Tabelle 9 soll eine Übersicht der genannten Endpunkte bei allen Schlaganfallpatienten gegeben werden.

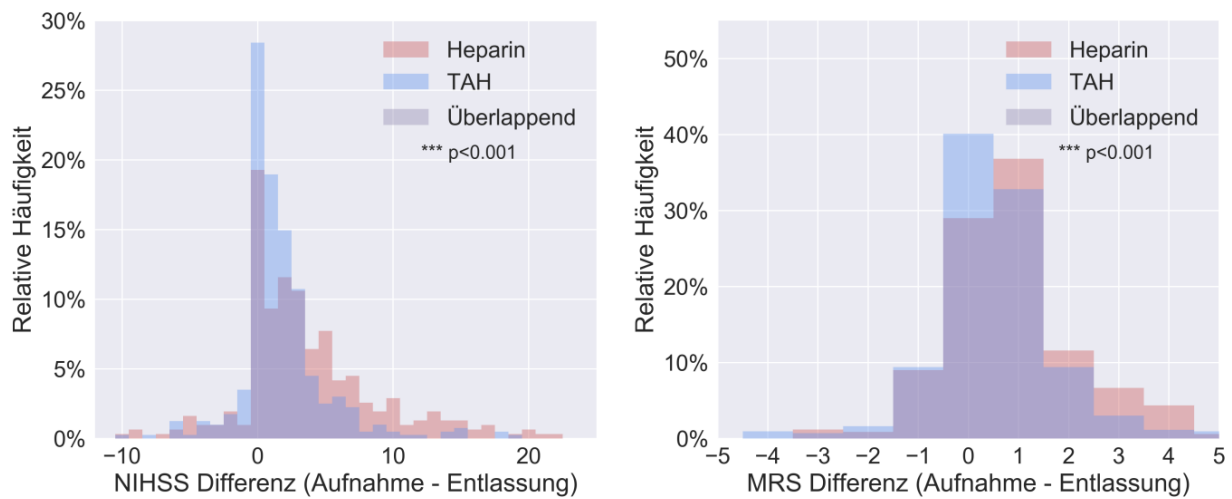


Abbildung 17: Entwicklung des klinischen Ergebnisses im Gesamtkollektiv während des stationären Aufenthaltes. Differenz der NIHSS- und mRS-Werte zwischen Ankunft und Entlassung aller Patienten. P-Wert < 0,001 anhand des Mann-Whitney-U-Tests.

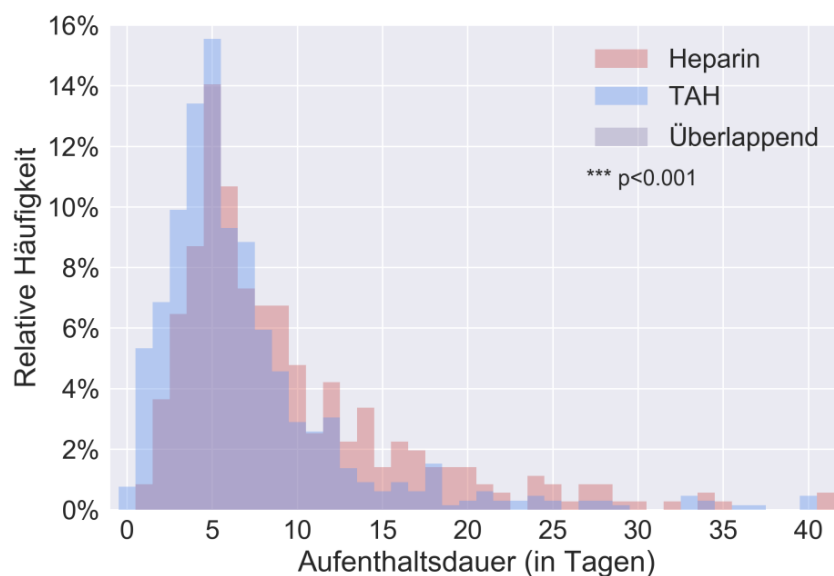


Abbildung 18: Durchschnittlicher Krankenhausaufenthalt in Tagen. P-Wert < 0,001 anhand des Mann-Whitney-U-Tests.

		Heparin Gruppe 1 und 2		TAH	
		Anzahl (%)	MW (\pm SD)	Anzahl (in %)	MW (\pm SD)
Reinfarkt *	nein	327 (91,9%)		672 (95,3%)	
	ja	29 (8,1%)		33 (4,7%)	
Einblutung	nein	331 (93%)		660 (93,6%)	
	ja	25 (7%)		45 (6,4%)	
Mortalität	nein	325 (93,1%)		614 (90,7%)	
	ja	24 (6,9%)		63 (9,3%)	
PTT_MW			48,2 (\pm 15,4)		
PTT bei Aufnahme			27,3 (\pm 11,4)		
Zeit Infarktereignis - Heparinstart (h)			40,1 (\pm 95,2)		
Zeit Klinik Ankunft - Heparinstart (h)			26,4 (\pm 41,2)		
Krankenhausaufenthalt in Tagen ***			10,4 (\pm 8,8)		8,1 (\pm 6,9)
NIHSS bei Ankunft ***			10 (\pm 9,3)		7,6 (\pm 9,4)
NIHSS bei Entlassung**			5,3 (\pm 6,6)		4,2 (\pm 6,4)
mRS vor Ereignis			1,1 (\pm 1,2)		1 (\pm 1,1)
mRS bei Ankunft***			3,7 (\pm 1,3)		3,1 (\pm 1,6)
mRS bei Entlassung*			2,8 (\pm 1,8)		2,5 (\pm 1,9)

Tabelle 9: Gesamtübersicht aller ischämischen Schlaganfallpatienten. h = Stunde.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

3.5 Kardioembolische Schlaganfälle bei Vorhofflimmern

Da die Aufmerksamkeit dieser Arbeit insbesondere kardioembolischen Schlaganfällen bei Vorhofflimmern gilt, erfolgte hierfür eine gesonderte Analyse. Von den insgesamt 276 Patienten mit Vorhofflimmern erhielten 107 eine Thrombozytenaggregation (siehe Tabelle 10). 169 Patienten erhielten eine Heparinisierung, wovon 59 Patienten in Gruppe 1 ($PTT \leq 45$ s) und 110 in Gruppe 2 ($PTT > 45$ s) fielen.

Patienten mit Vorhofflimmern	Häufigkeit	Prozent
Heparin 1: $PTT_{MW} \leq 45$ s	59	21,4
Heparin 2: $PTT_{MW} > 45$ s	110	39,8
Thrombozytenaggregationshemmer	107	38,8
Gesamt	276	100,0

Tabelle 10: Patienten mit Vorhofflimmern in den einzelnen Subpopulationen.

3.5.1 Komplikationen und Mortalität kardioembolischer Schlaganfälle

Insgesamt ereigneten sich 16 Reinfarkte bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall aufgrund von Vorhofflimmern. Zwischen den beiden Therapieverfahren ergab sich kein signifikanter Unterschied: 5 von 107 Patienten (4,7 %) erlitten unter der Therapie mit TAH einen Reinfarkt, unter Heparin hingegen erlitten 11 von 165 Patienten (6,7 %) einen Reinfarkt (siehe Abbildung 19). Durchschnittlich zeigten Patienten mit Reinfarkt eine PTT von 47,04 s und somit einen geringeren PTT-Wert als Patienten ohne erneutes Infarktgeschehen (50,96 s) (siehe Abbildung 20).

Hinsichtlich der gefürchteten Blutungskomplikation kam es in der Kontrollgruppe unter TAH bei 12 Patienten (11,2 %) zu einer Einblutung. Unter Heparin wiesen nur 9,7 % ($n = 16$) eine Einblutung auf. Innerhalb der HeparinGruppe unterschied sich die Blutungskomplikation von 15,5 % bei geringerer PTT (HeparinGruppe 1) und 6,5 % bei höherer PTT (HeparinGruppe 2). Die mittlere PTT bei Einblutung lag bei knapp 46,93 Sekunden und somit unter dem Wert von 51,12 Sekunden bei fehlendem Blutungsereignis (siehe Abbildung 20). Auch bei kardioembolischen Schlaganfällen ging demnach eine höhere PTT nicht mit einer Erhöhung der Blutungsrate einher, so dass hier andere Faktoren eine Rolle spielen müssen.

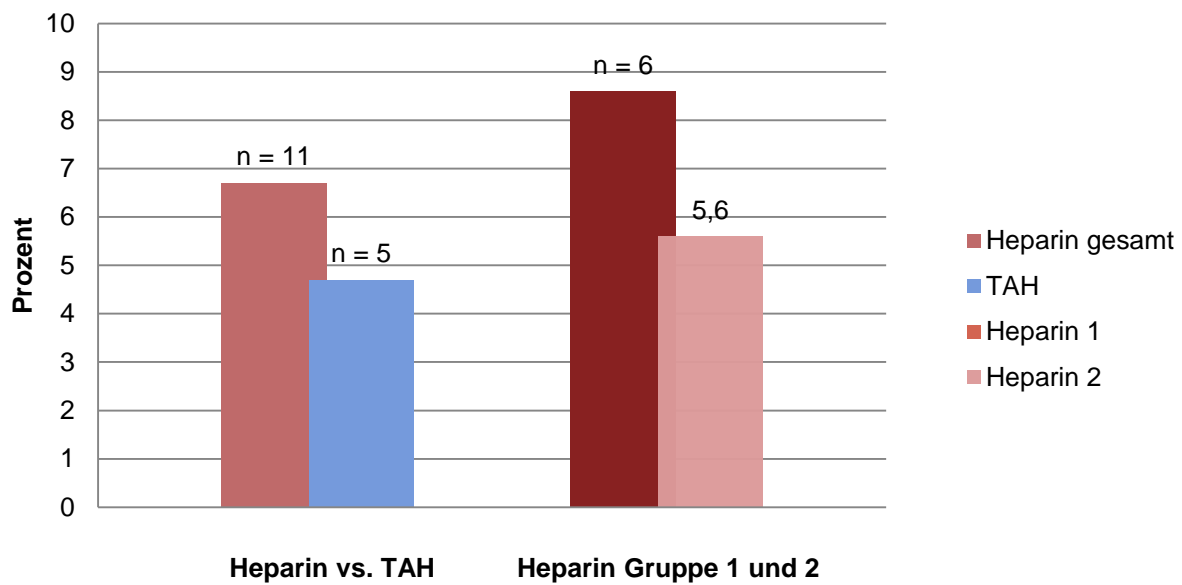


Abbildung 19: **Reinfarktrate unter TAH und Heparin kardioembolischer Schlaganfälle.** Angaben in Prozent sowie Anzahl der Patienten absolut.

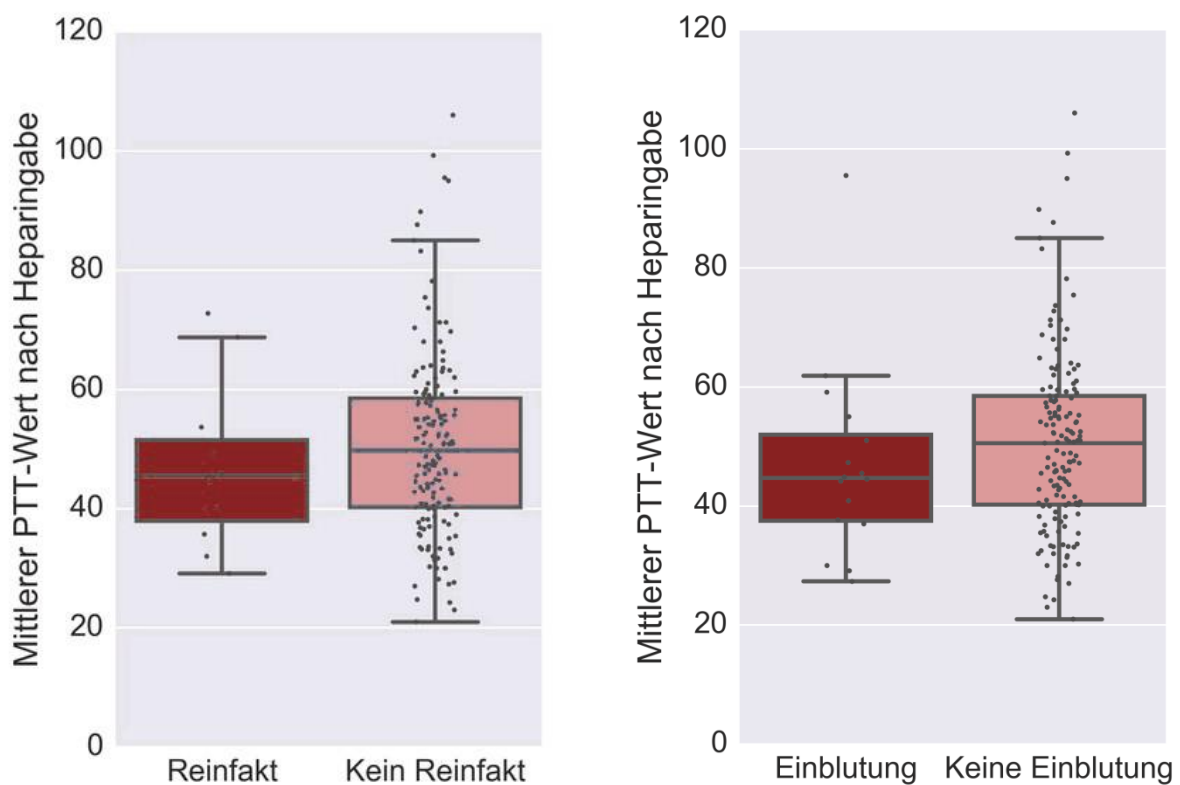


Abbildung 20: **Reinfarkt und Einblutung kardioembolischer Schlaganfälle unter Heparin in Abhängigkeit zur PTT.** Abbildung links bzw. rechts zeigt die Reinfarkt- bzw. Einblutungsrate in Abhängigkeit des mittleren PTT-Wertes nach Heparinisierung. Darstellung mittels Boxplots inklusive Verteilung der einzelnen Patientendaten.

Bezugnehmend auf den Sicherheitsendpunkt Mortalität im Rahmen des stationären Aufenthaltes, ereigneten sich deutlich mehr Todesfälle unter TAH (21,2 % vs. 6,9 %, $p = 0,001$). Tabelle 11 zeigt eine Übersicht der Mortalitätsrate bei kardioembolischen Schlaganfällen anhand der verschiedenen Therapieverfahren.

	Anzahl	Tod (in %)		p-Wert (2-seitig)
	gesamt	ja	nein	
Heparin Gruppe 1 und 2	160	11 (6,9 %)	149 (93,1 %)	0,001
Thrombozytenaggregationshemmer	99	21 (21,2 %)	78 (78,8 %)	
Heparin 1: PTT MW ≤ 45 s	57	5 (8,9 %)	51 (91,1 %)	0,072
Thrombozytenaggregationshemmer	99	21 (21,2 %)	78 (78,8 %)	
Heparin 2: PTT MW > 45 s	104	6 (5,8 %)	98 (94,2 %)	0,002
Thrombozytenaggregationshemmer	99	21 (21,2 %)	78 (78,8 %)	

Tabelle 11: Mortalität bei kardioembolischen Schlaganfällen. Angaben in Prozent und Anzahl der Patienten.

3.5.2 Klinisches Ergebnis kardioembolischer Schlaganfälle

Bei Ankunft im Klinikum zeigte sich anhand der neurologischen Befunderhebung mittels NIHSS eine deutlich schlechtere Ausgangssituation in der HeparinGruppe ($p < 0,01$). So lag der NIHSS Wert unter Heparin im Mittel bei 9,74 ($SD \pm 8,3$) und 7,1 ($SD \pm 7,4$) unter TAH. Die klinische Bestandsaufnahme kardioembolischer Schlaganfälle bei Aufnahme ergab einen mRS von 3,9 ($SD \pm 1,2$) unter Heparin und 3,6 ($SD \pm 1,5$) unter TAH. Bei Entlassung zeigte sich in der HeparinGruppe ein NIHSS- von 6 ($SD \pm 6,5$) und mRS-Wert von 3,1 ($SD \pm 1,2$). In der Kontrollgruppe hingegen betrug der NIHSS- bei Entlassung 5,7 ($SD \pm 6,8$) und der mRS-Wert 3,4 ($SD \pm 1,89$). Um den klinischen Verlauf während des stationären Aufenthaltes zu quantifizieren, wurde die Differenz der Werte von Ankunft und Entlassung berechnet. Dies ergab eine NIHSS-Differenz von 3,7 ($SD \pm 5,6$) in der Heparin- und 1,4 ($SD \pm 2,8$) in der Kontrollgruppe. Somit kam es zu einer deutlichen neurologischen Verbesserung innerhalb des stationären Aufenthaltes in der HeparinGruppe ($p < 0,01$). Analog hierzu betrug die mRS-Differenz 0,8 ($SD \pm 1,2$) unter Heparin und 0,2 ($SD \pm 1,1$) unter TAH (Abbildung 21). Auch der klinische Zustand (anhand mRS) konnte mittels Heparin eine signifikante Besserung gegenüber der Kontrollgruppe verzeichnen ($p < 0,001$).

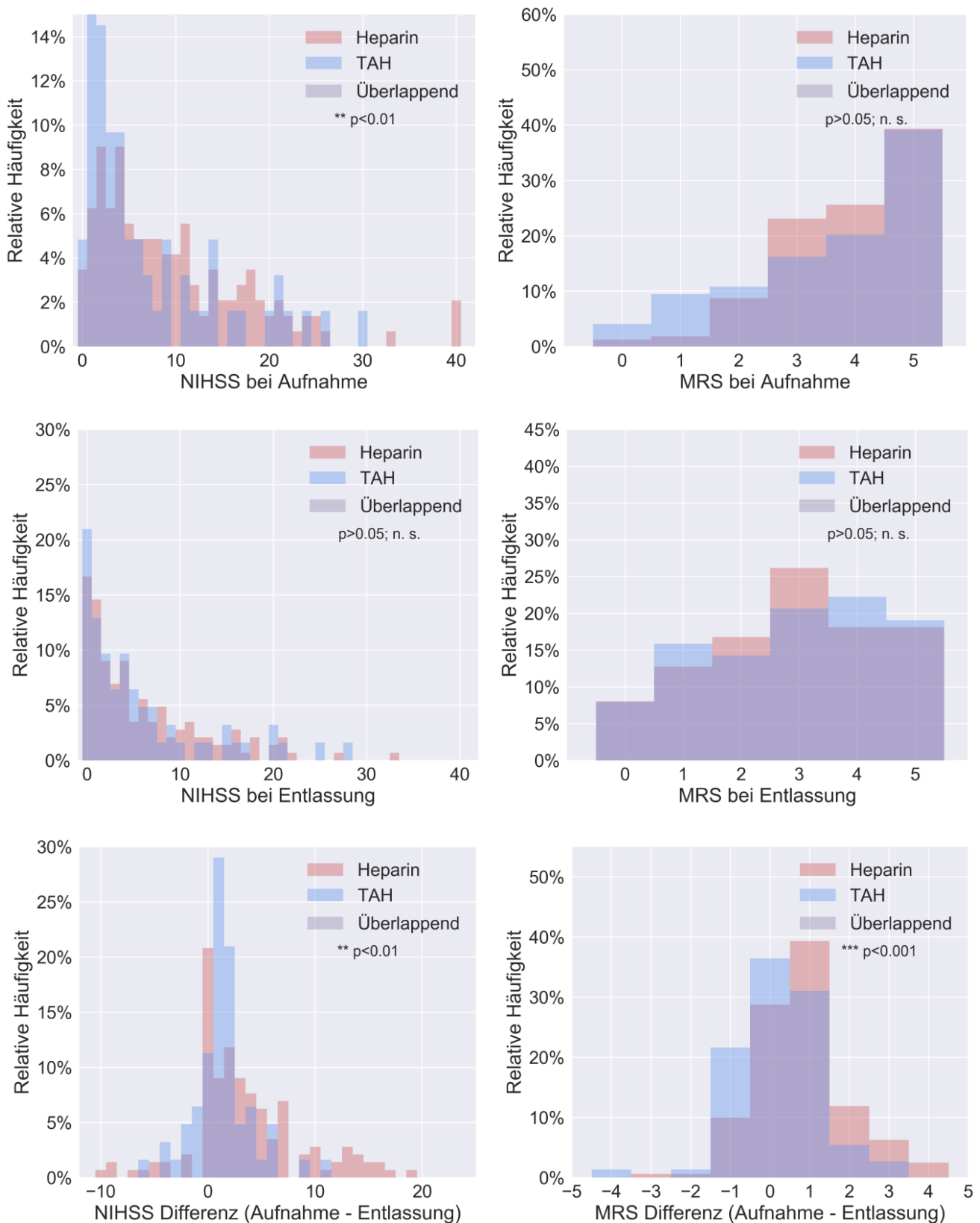


Abbildung 21: **Klinisch-neurologischer Befund kardioembolischer Schlaganfälle.** Darstellung der NIHSS- bzw. mRS-Werte bei Ankunft und Entlassung sowie Entwicklung während des stationären Aufenthaltes. P-Werte wurden anhand des Mann-Whitney-U-Tests berechnet. n.s. = nicht signifikant.

4 Diskussion

4.1 Sekundärprävention bei ischämischen Schlaganfällen

Da der ischämische Schlaganfall weltweit die zweithäufigste Todesursache sowie einer der führenden Gründe für bleibende Behinderung darstellt und ein erlittener Hirninfarkt zu einem hohen Rezidivrisiko neigt, kommt der Sekundärprävention eine entscheidende Rolle zu (Vos et al., 2012). Im Homburger Schlaganfallkollektiv wurden insgesamt 1 093 Patienten mit ischämischem Schlaganfall hinsichtlich der erhaltenen Sekundärprävention mit Thrombozytenaggregationshemmung ($n = 732$) oder Heparin ($n = 361$) untersucht.

Die Deutsche Gesellschaft für Neurologie empfiehlt zur Sekundärprävention den Einsatz von Acetylsalicylsäure, alternativ in Kombination mit Dipyridamol oder Clopidogrel. Bei kardioembolischen Infarkten hingegen wird aufgrund des höheren Reinfarktrisikos nach initialer Thrombozytenaggregation eine orale Antikoagulation nach 3 - 4 Wochen, abhängig von der Infarktgröße, empfohlen (Diener und Weimar, 2012). Eine frühzeitige PTT-gesteuerte Heparinisierung kommt unter Berücksichtigung der Kontraindikationen bei Patienten mit kardioembolischem Schlaganfall mit hohem Risiko für Embolierezidive in Betracht (Diener et al., 1999).

In der vorliegenden Studie erhielten einerseits kardioembolische Schlaganfälle bei Vorhofflimmern eine PTT-wirksame Heparinisierung sowie zusätzlich ischämische Schlaganfälle nach erfolgter intravenöser Thrombolysetherapie (gemäß interner Leitlinien zum Zeitpunkt der Datenerhebung), unter der Vorstellung, die iatrogen initiierte pathologische Gerinnungsaktivierung zu mildern.

Im Unterschied zu bisherigen Veröffentlichungen, welche überwiegend eine Vollheparinisierung oder nicht-PTT-wirksame Heparinisierung untersuchten, wurde in unserer Studie eine moderat dosierte Heparinisierung angewendet. Ob diese den Vorteil einer reduzierten Reinfarktrate bei gleichzeitig verminderter Blutungskomplikation ergeben kann, und darüber hinaus eine Besserung des klinischen Ergebnisses sowie der Mortalität erbringt, soll im Folgenden diskutiert werden.

4.2 Heparinisierung bei kardioembolischen Schlaganfällen

Insbesondere der kardioembolische Schlaganfall ist bekannt für seinen schweren Verlauf, eine hohe Neigung zu Reinfarkten, ein schlechteres klinisches Ergebnis sowie eine erhöhte Mortalitätsrate. Das Ziel einer Sekundärprävention mit moderater Heparinisierung ist es diese Folgekomplikationen möglichst einzudämmen. Hierbei erfolgt die Heparinisierung unter der Vorstellung, erneute Embolien oder das Fortschreiten einer lokalen Thrombose zu verhindern. Bisherige Studien konnten bezüglich einer frühzeitigen Anwendung von unfractioniertem Heparin weder eine positive Beeinflussung der Sterblichkeit noch der Pflegebedürftigkeit belegen. In gleichem Umfang wie Rezidive verhindert werden, nehmen hämorrhagische Insulte zu. Bei hoher Dosierung überwiegt nach bisherigem Kenntnisstand der Schaden durch Hirnblutungen, extrakranielle Blutungen und Tod (Chamorro et al., 1999; IST, 1997; Kay et al., 1995). Dennoch wird diese Methode in vielen deutschen Kliniken angewendet. Wie eine flächendeckende Datenbankerhebung in Hessen ergab, erfuhren 53 % aller Schlaganfallpatienten eine initiale intravenöse Heparinisierung (Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen, 1999). In unserer Studie befanden sich 276 Patienten (25,25 %) mit kardioembolischem Infarkt aufgrund von VHF. Sofern keine Kontraindikationen bestanden, erhielten diese eine moderate Heparinisierung mit einer Ziel-PTT von 40 - 50 Sekunden. Die verabreichte Heparinisierung in unserer Studie lag somit unterhalb der Dosierung einer üblichen Vollheparinisierung (Zielbereich ist das 1,5 - bis 2,5 - fache des Ausgangswertes (Herold, 2015)). Hierbei stellt die starke Variabilität der Bioverfügbarkeit von UFH mit entsprechend hohen Schwankungen des PTT-Wertes ein häufiges Problem bei der Einstellung der Heparinisierung dar. Bemerkenswerterweise gelang in unserer Studie die optimale Einstellung des PTT-Wertes im gewünschten Bereich ab dem ersten Tag der Heparinabgabe und unabhängig von dem jeweiligen PTT-Ausgangswert (Median = 45,9 s).

4.3 Komplikationen

4.3.1 Reinfarkte

Das Risiko eines Zweitereignisses nach erlittenem Schlaganfall liegt bei circa 10-15 % im ersten Jahr. Dies entspricht deutschlandweit circa 66 000 Reinfarkten jährlich (Eschenfelder et al., 2006; Heuschmann et al., 2010). Im Homburger Schlaganfallkollektiv kam es unter allen Patienten mit ischämischem Infarkt zu insgesamt 62 Reinfarkten (5,7 %) während des

stationären Aufenthaltes. Insgesamt zeigte sich unter Heparinisierung eine erhöhte Reinfarktrate gegenüber einer Sekundärprophylaxe mit TAH (8,1 % vs. 4,7 %, $p = 0,027$). Jedoch verkörpert das Gesamtkollektiv eine sehr heterogene Gruppe, mit zum Teil atherosklerotisch bedingten Schlaganfällen, bei welchen Heparin bekanntlich keinen pathophysiologischen Nutzen erbringt. Somit kann dies nicht direkt als Versagen der Therapie gewertet werden.

Unter den kardioembolischen Schlaganfällen ergab sich in unserer Studie eine Reinfarktrate von 5,9 %. Die einzelnen Therapiegruppen unterschieden sich hier nicht signifikant (6,7 % unter Heparin vs. 4,7% unter TAH), wodurch letztlich keine definitive Aussage über die Überlegenheit eines der beiden Therapieverfahren zur Reinfarktprävention bei kardioembolischen Schlaganfällen getroffen werden kann.

Die aktuelle Studienlage zum Einfluss von Heparin auf die Reinfarktrate ist uneinheitlich. Hart *et al.* analysierten drei der größten randomisierten Schlaganfallstudien, IST (International Stroke Trial), CAST (Chinese Acute Stroke Trial) und HAEST (Heparin in Acute Embolic Stroke Trial), welche die Substanzen ASS, Heparin oder Heparinoide an Patienten mit ischämischem Infarkt untersuchten (Hart *et al.*, 2002). Die „International Stroke Trial“ mit knapp 20 000 Patienten, welche innerhalb 48 Stunden ASS oder Heparin (5 000 bzw. 12 500 I.E. s.c. 2x täglich) erhielten, ergab eine Reduktion von Zweitinfarkten zugunsten von Heparin (2,9 % vs. 3,8 %, $p < 0,01$). Darüber hinaus bestätigte diese Studie ein deutlich höheres Reinfarktrisiko bei Patienten mit VHF gegenüber Patienten ohne Rhythmusstörung (4,9 % vs. 3,6 %) (IST, 1997). Hierbei muss in Betracht gezogen werden, dass im Unterschied zu unserer Studie unfractioniertes Heparin in zwei unterschiedlichen aber fixen Dosierungen verabreicht wurde. Die Kontrolle der Antikoagulationszeit war, im Gegensatz zu unserer Studie, optional und es wurde kein definierter PTT-Wert angestrebt. Aufgrund der erhöhten Blutungskomplikation unter Heparin und um eine Empfehlung zur bestmöglichen Dosierung auszusprechen, sollte jedoch eine Kontrolle des PTT-Wertes in regelmäßigen Zeitabständen erfolgen.

Die zweite große Studie zur Anwendung von Thrombozytenaggregationshemmern bei akut ischämischem Schlaganfall (*Chinese Acute Stroke Trial*, CAST) untersuchte ebenfalls an rund 20 000 Patienten die Verabreichung von 160 mg ASS. Es fanden sich signifikant weniger Patienten mit Zweitinfarkt unter ASS (1,6 %) als in der Kontrollgruppe (2,1 %). Im Gegensatz zu der hier verwendeten Dosis, empfehlen die S3 Leitlinien zur Sekundärprävention eine Dosierung von 100 mg ASS täglich. Auch zeigt die in der chinesischen Studie untersuchte Kohorte einen relativ jungen Altersdurchschnitt (mittleres Alter 63 Jahre) mit einer geringen

Prävalenz (7 %) von Vorhofflimmern (CAST, 1997). Unsere Studienkohorte weist ein höheres Durchschnittsalter (69 Jahre) sowie einen deutlich höheren Anteil an prognostisch ungünstigeren kardioembolischen Schlaganfällen mit VHF (25,25 %) auf.

Die norwegische HAEST-Studie (*Heparin in Acute Embolic Stroke Trial*) verglich an Infarktpatienten mit VHF die Wirkung von niedermolekularem Heparin (Dalteparin 100 IU/kg s.c. 2x täglich) und ASS. Hierbei konnte Heparin keine Minimierung der Zweitinfarkte zeigen (8,5 % unter Dalteparin vs. 7,5 % unter ASS) (Berge et al., 2000). Es stellt sich jedoch die Frage, ob mit niedermolekularem Heparin eine ausreichende Wirkung erzielt werden kann. NMH führt im Vergleich zu UFH zu einer in etwa gleich starken Hemmung von Faktor Xa, jedoch weist es eine geringere Hemmung von Faktor IIa sowie eine längere Halbwertszeit auf. UFH hemmt zusätzlich die thrombininduzierte Thrombozytenaggregation, setzt den Tissue-Plasminogenaktivator (t-PA) aus dem Endothel frei und hemmt die Aktivität von Wachstumsfaktoren (Arastéh et al., 2013). Letztlich eignet sich auch der PTT-Wert nicht zum Überwachen einer Therapie mit NMH. Die Vergleichbarkeit der genannten Studien mit dem Hamburger Schlaganfallkollektiv ist somit aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns erschwert.

4.3.2 Einblutungen

Die zweite schwere Komplikation nach einem Infarktgeschehen stellt die intra- sowie extrakranielle Einblutung dar, welche besonders unter Heparin gefürchtet wird. In unserer Studie kam es bei insgesamt 70 Patienten (6,6 %) zu einer Blutungskomplikation. Unter moderater Heparinisierung kam es hierbei nicht zu einer erhöhten Einblutungsrate. Im Gesamtkollektiv aller Infarktpatienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Einblutung zwischen Heparin und TAH (7 % vs. 6,4 %). Auch bei kardioembolischen Schlaganfällen kam es zu keiner signifikanten Änderung der Einblutungsrate (9,7% unter Heparin vs. 11,2 % unter TAH).

Überraschenderweise kam es, unabhängig von der jeweiligen Ätiologie, bei zunehmender PTT (> 45 s) nicht zu einer höheren Einblutungsrate. In den bisherigen Studien wurde eine höhere PTT mit einem erhöhten Risiko für symptomatische Blutungen gleichgesetzt (Chamorro et al., 1999). Der anhaltende Konflikt zwischen Reduktion von Reinfarkten und der gleichzeitigen Gefahr der Einblutung wurde auch von der Cochrane Collaboration beschrieben. Anhand einer Metaanalyse von 24 Studien und 23 748 Patienten wurde eine Reduktion von Reinfarkten durch frühe Antikoagulation erreicht, was jedoch durch eine gleiche Anzahl an intrakraniellen Blutungen aufgewogen wurde (Sandercock et al., 2015). In der

Megastudie IST nahm die Zahl intrazerebraler Hämorrhagien in der Heparin-Gruppe gegenüber TAH signifikant zu (1,2 % vs. 0,4 %, $p < 0,001$). Die höher dosierte Heparinisierung (12 000 I.E.) verursachte gegenüber einer niedrigen Dosierung (5 000 I.E.) mehr extrakranielle Blutungen, mehr hämorrhagische Infarkte und eine höhere Sterblichkeit jeglicher Ursache (IST, 1997). Die HAEST-Studie zeigte ebenfalls eine Zunahme der symptomatischen Blutungsrate unter NMH (2,7 % vs. 1,8 %) (Berge et al., 2000). Erneut muss darauf hingewiesen werden, dass hier niedermolekulares Heparin oder pauschale Heparindosen anstatt eines individuell angepassten Systems, wie in unserer Studie, verabreicht wurden.

4.3.3 Mortalität

Laut dem Großprojekt „Global Burden of Disease Study 2010“ (GBD 2010) ist der Schlaganfall die zweithäufigste Todesursache weltweit (Feigin et al., 2014). In unserer Studie ereigneten sich insgesamt 87 Todesfällen (8 %) innerhalb des stationären Klinikaufenthaltes. Unter allen Schlaganfallpatienten konnte unter der Behandlung mit Heparin eine, wenn auch nicht signifikante Mortalitätsreduktion innerhalb der stationären Verweildauer erzielt werden (6,9 % vs. 9,3 %). Hierbei kommt hinzu, dass in der Heparin-Gruppe ein signifikant schlechterer klinischer Zustand bei Einlieferung bestand ($p < 0,001$) und somit erschwerte Ausgangsbedingungen zuungunsten Heparin vorlagen. Bei kardioembolischen Schlaganfällen durch VHF bestand ein hoch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes: es ereigneten sich unter der Behandlung mit Heparin 11 Todesfälle (6,9 %) und 21 (21,2 %) unter TAH ($p < 0,001$). Auch in der Subgruppe kardioembolischer Schlaganfälle bestand eine deutlich schlechtere klinische Ausgangslage anhand mRS und NIHSS, was dieses Ergebnis der Mortalitätsreduktion unter Heparin umso mehr hervorhebt.

Eine dänische Langzeit-Folgestudie sammelte über 10 Jahre Daten zu Überlebensrate und Todesursachen von Schlaganfallpatienten. Demzufolge wurde das Mortalitätsrisiko nach 28 Tagen, nach einem Jahr und 5 Jahre nach Schlaganfall mit 28 %, 41 % und 60 % angegeben. Zwei Drittel der Patienten starben an vaskulären Erkrankungen, wobei zerebrovaskuläre einen höheren Anteil als ischämische Herzerkrankungen darstellten (Brønnum-Hansen et al., 2001). Betrachtet man Vergleichsstudien, so konnte die HAEST-Studie keine Verbesserung hinsichtlich der Mortalität (9,4 % vs. 7,1 %) unter niedermolekularem Heparin bestätigen (Berge et al., 2000). Kay *et al.* verglichen zwei Dosierungen von niedermolekularem Heparin (ein- oder zweimal täglich 4 100 I.E. Nadroparin-Ca) mit einer Placebogruppe hinsichtlich Tod und

Pflegebedürftigkeit. Hierbei konnte anhand einer hochdosierten Behandlung mit NMH die Mortalität und Pflegebedürftigkeit nach 6 Monaten im Vergleich zur Placebogruppe gesenkt werden (Kay et al., 1995). Die IST-Studie konnte 6 Monate nach Schlaganfall eine beinahe identische Mortalitätsrate zwischen Heparin und TAH (9,0 % vs. 9,3 %) zeigen. Um eine vergleichende Aussage hinsichtlich des Homburger Schlaganfallkollektives treffen zu können, würde es einen längeren Beobachtungszeitraum in unserer Studie erfordern.

Die Korrelation zwischen Reinfarkt bzw. Mortalität und einer korrekten Blutdruckeinstellung wurde anhand einer Analyse der IST-Studie beschrieben. Hierbei führte ein initial hoher Blutdruck zu einer signifikant höheren Rate an Zweitinfarkten und infolgedessen, zu einer höheren Mortalität. Ein niedriger Blutdruck hingegen, wurde mit einer Zunahme an frühen Todesfällen durch koronare Ereignisse assoziiert (Leonardi-Bee et al., 2002). Auch im Homburger Schlaganfallkollektiv wurden bei Einweisung erhöhte systolische Blutdruckwerte gemessen. Die antihypertensive Therapie sollte (bis zu einer gewissen Grenze von systolischen Werten über 220 mmHg) allerdings erst nach einigen Tagen begonnen werden und im Bereich der S3-Leitlinien empfohlenen Spannweite von 120/70 mmHg und 140/90 mmHg liegen (Diener und Weimar, 2012).

4.3.4 Klinisches Ergebnis

Das klinische Ergebnis wurde anhand der Entwicklung der NIHSS und mRS zwischen Aufnahme und Entlassung untersucht. Insgesamt bestand eine deutlich schlechtere klinische Ausgangssituation in der HeparinGruppe. Ungeachtet dessen führte Heparin bei allen ischämischen Infarkten als auch gesondert bei kardioembolischen Schlaganfällen zu einer hoch signifikanten Verbesserung des klinischen Ergebnisses anhand von NIHSS und mRS (jeweils $p < 0,001$). Bei allen Patienten konnte unter Heparin eine Verbesserung des NIHSS von durchschnittlich 3 Punkten erreicht werden, wohingegen TAH zu einer Verbesserung von einem Punkt führte.

Vergleichend hierzu konnte die HAEST-Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen ASS und niedermolekularem Heparin bezüglich des klinischen Ergebnisses nach 14 Tagen oder 6 Monaten (anhand Barthel Index, Scandinavian Stroke Scale und mRS) beweisen. Die multizentrische PROTECT Studie verglich an 545 Patienten die Wirkung von Certoparin (3 000 I.E. Anti-Xa einmal täglich subkutan) und UFH (3 000 I.E. dreimal täglich). Zwischen beiden Therapiegruppen zeigte sich kein Unterschied in der absoluten Verbesserung der

NIHSS (Diener et al., 2006). Auch hier wurden im Unterschied zum Homburger Schlaganfallkollektiv NMH oder fixe Dosierungen verwendet.

In unserer Arbeit wurde, wie in den meisten Studien üblich, die NIHSS zur Beurteilung des akuten Schlaganfalls verwendet. Dank der NIHSS ist jedoch nicht nur eine valide Bestandsaufnahme des klinischen Zustandes möglich, sie dient auch als prognostischer Marker. Laut der prospektiven EPOS-Studie (Early Prediction of Functional Outcome after Stroke) konnte anhand der NIHSS eine gute Einschätzung der ATL (Aktivitäten des täglichen Lebens) eines Patienten 6 Monate nach Schlaganfall getroffen werden. Ein NIHSS-Wert von ≥ 16 deutet mit hoher Wahrscheinlichkeit auf eine folgende schwere Behinderung oder Tod hin, wohingegen ein Wert von ≤ 6 auf ein gutes klinisches Ergebnis hinweist (Adams et al., 1999). Somit kann die NIHSS bereits in der Frühphase beispielsweise zur Planung von Rehabilitationsmaßnahmen oder der späteren häuslichen Versorgung genutzt werden (Kwakkel et al., 2010). Somit beeinflusst die in unserer Studie beschriebene NIHSS-Reduktion unter Heparinisierung maßgeblich die gesundheitliche Entwicklung des Patienten aber auch die weitreichende ökonomische Auswirkung auf das Gesundheitssystem.

4.3.5 Stationärer Aufenthalt

Die stationäre Verweildauer wird unter anderem durch den Schweregrad der Erkrankung und Behandlungserfolg beeinflusst. In unserer Studie betrug die stationäre Verweildauer bei allen Patienten im Median 6 Tage. Unter Heparin blieben die Patienten im Median 7 Tage; Patienten unter TAH blieben hingegen 5 Tage hospitalisiert. Hierbei muss in Betracht gezogen werden, dass Patienten mit verabreichter intravenöser Thrombolyse erst nach einem Zeitabstand von 24 Stunden heparinisiert werden konnten. Zudem bestand ein wesentlich schlechterer klinischer Ausgangszustand unter Heparin (NIHSS 10; mRS 3,7 vs. NIHSS 7,6; mRS 3,1), was die weitere Entwicklung der beobachteten Endpunkte beeinflusst.

Die „Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall Register“ untersuchte Einflussfaktoren auf die Liegezeit nach Hirninfarkt. Demnach zeigten Alter, weibliches Geschlecht, Anzahl der Komorbiditäten, sowie Anzahl neurologischer Ausfälle einen unabhängigen Einfluss auf die Dauer der akutstationären Behandlung. Die stationäre Verweildauer war darüber hinaus verlängert bei Entlassung in eine Pflegeeinrichtung oder Rehabilitationsklinik. Eine Behandlung in einer Stroke Unit hingegen verkürzte den stationären Aufenthalt (Heuschmann et al., 2004).

Im Bundesland Hessen wurde in den Jahren 2003-2006 die Verweildauer bei Schlaganfallpatienten gemessen. Diese sank im Beobachtungszeitraum signifikant von 12,2 auf 10,4 Tagen. Durch die zunehmende Behandlungsqualität in Stroke Units konnte deutschlandweit die stationäre Behandlungszeit in den letzten Jahren gesenkt werden, ohne eine Zunahme des Anteils schwer behinderter Patienten bei Entlassung in Kauf zu nehmen. Die initial befürchtete frühzeitige „blutige“ Entlassung durch die Einführung des Abrechnungssystems nach „diagnosis-related groups“ (DRG) konnte somit auch nicht bestätigt werden (Jauß et al., 2010).

4.4 Einschränkungen der Studie

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive monozentrische Studie. Eine retrospektive Analyse ist häufig, wie auch in unserer Studie, mit einzelnen Datenlücken assoziiert und erschwert die einheitliche Befunderhebung nach einer festgesetzten Zeitspanne. Prospektive Studien wie die IST-Studie ermöglichen die Betrachtung klinischer Ergebnisse beispielsweise 6 oder 12 Monate nach Schlaganfall. Das Datenmaterial kann somit speziell auf die Anforderungen der Studie zugeschnitten werden. Jedoch führen prospektive Studien häufig zu Konflikten hinsichtlich der ethischen Vertretbarkeit, wohingegen unsere retrospektive Studie als ethisch unbedenklich gilt. Darüber hinaus verwenden große Vergleichsstudien, im Gegensatz zu unserer monozentrischen Studie, meist ein multizentrisches Design, wodurch eine größere Diversität und Anzahl an Patienten mit höherem Aussagewert möglich ist. Ferner findet sich eine ungleiche Anzahl an Patienten in den einzelnen Therapiegruppen. Mehr als doppelt so viele Patienten wurden mit TAH behandelt ($n = 732$ vs. $n = 361$). Auch innerhalb der Heparingruppe variierte die Patientenzahl, mit deutlich mehr Patienten in Gruppe 2 ($PTT > 45$ s). Eine gleichmäßige Verteilung der Patienten wäre im Rahmen eines Therapievergleiches sinnvoll. Dank des großen Kollektivs von 1 093 Patienten, liefert unsere Studie dennoch aussagekräftige Resultate.

Der Beobachtungszeitraum unserer Studie ist weitestgehend auf den stationären Aufenthalt beschränkt. Ein Zeitraum von mehreren Monaten bis Jahren wäre von Vorteil, um die gesundheitliche Entwicklung mit möglichen Langzeitschäden zu protokollieren und Vergleiche zu den einzelnen Studien zu ziehen.

Fraglich bleibt in unserer Studie, ob Patienten mit gewissen Risikofaktoren mehr von einer Heparinisierung profitieren als andere. Der Schweregrad des Infarktes, Alter des Patienten, Blutdruck, Entzündungswert CRP sowie ein hoher NIHSS-Wert sind unabhängig assoziiert

mit einem schlechten klinischen Ergebnis (Leonardi-Bee et al., 2002; O'Donnell et al., 2006; Paciaroni et al., 2015). Die Frage, ob jüngere Patienten mit besserem Gefäßstatus weniger Blutungskomplikationen aufweisen und folglich der Nutzen einer Heparinisierung überwiegen würde, bleibt mangels junger Patientenanzahl unbeantwortet. Jedoch ist das Patientenalter in unserer Studie in beiden Therapiegruppen beinahe identisch, was eine gute Vergleichbarkeit hinsichtlich bestehender Komorbiditäten ermöglicht.

Zudem bestand in unserer Studie, wie bereits angesprochen, eine schlechtere klinische Ausgangssituation in der Heparingruppe. Da ein erhöhter NIHSS-Wert per se mit einem schlechteren klinischen Ergebnis assoziiert ist, mag dies auch zu einer Beeinflussung weiterer Endpunkte führen. Es stellt sich die Frage, ob Patienten mit schwerer Beeinträchtigung mehr oder weniger von einer Heparinisierung profitieren. Eine möglicherweise prätherapeutische Einteilung der Patienten anhand ihres klinischen Ausgangszustandes wäre denkbar.

Eine weitere Problematik ergibt sich aus der Frage, ob die partielle Thromboplastinzeit dem Monitoring einer Heparinisierung tatsächlich gerecht wird. Innerhalb unterschiedlicher Reagenzien und laborchemischer Zentren konnte eine signifikante Variabilität der PTT-Werte gezeigt werden, was eine internationale Empfehlung des therapeutischen Bereiches von Heparin erschwert. Diese Problematik wurde bereits in der IST-Studie kritisch betrachtet (Kitchen und Preston, 1996). Einige Studien verglichen das Monitoring einer Heparinisierung mittels PTT mit der Bestimmung der Antifaktor-Xa-Aktivität. Hierbei zeigte sich eine geringere Variabilität in unterschiedlichen Messungen, eine nicht notwendige Kalibrierung innerhalb verschiedener Reagenzien und weniger Dosisanpassungen bei ähnlicher Blutungsrate zugunsten der Antifaktor-Xa-Aktivität (Frugé und Lee, 2015; Guervil et al., 2011). Weitere Untersuchungen hierzu könnten eine präzisere Einstellung der Heparinisierung mit Reduktion der damit verbundenen Komplikationen erreichen.

Abgesehen von der neurologischen Ausgangssituation, bestand zwischen beiden Therapiegruppen eine homogene Verteilung sämtlicher Parameter, wie Infarkursache und -lokalisation, systolischer Blutdruck sowie Alters- und Geschlechterverteilung, so dass diesbezüglich eine gute Vergleichbarkeit beider Therapieverfahren gewährleistet wurde. Letztlich erschweren die unterschiedlichen Therapieregime vergleichbarer Studien die Übertragbarkeit auf unsere Arbeit und folglich eine allgemeingültige Empfehlung zur evidenzbasierten Sekundärprophylaxe.

4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Abschließend lässt sich festhalten, dass innerhalb des Homburger Schlaganfallkollektivs speziell kardioembolische Schlaganfälle bei VHF von einer Sekundärprophylaxe mit Heparin profitierten. Zwar ereigneten sich hierbei mehr Reinfarkte unter einer moderaten Heparinisierung; die gefürchtete Einblutung bei steigender PTT wurde jedoch nicht bestätigt. Darüber hinaus führte eine moderate Heparinisierung zu einer signifikanten Verbesserung des klinischen Ergebnisses anhand von NIHSS und mRS ($p < 0,001$). Hinsichtlich des Sicherheitsendpunktes führte Heparin zu einer beachtlichen Mortalitätsreduktion (6,9% vs. 21,2%, $p = 0,001$) in der Zielgruppe kardioembolischer Schlaganfälle. Bisherige Vergleichsstudien bedienten sich meist eines anderen Therapieregimes mit fixer Dosierung, niedermolekularem Heparin oder einer üblichen Vollheparinisierung. Durch die bekannte erhöhte Blutungsrate unter hochdosiertem intravenösem Heparin, ist dieses Verfahren zunehmend in Kritik geraten. Auf der Basis einer moderaten Heparinisierung mit einer Ziel-PTT von 40-50 Sekunden, stellt das Homburger Schlaganfallkollektiv einen neuen Ansatz in der Sekundärprophylaxe dar.

Die moderate Heparinisierung wurde darüber hinaus, gemäß den internen Leitlinien zur Zeit der Datenerhebung, 24 Stunden nach erfolgter Thrombolyse angewendet. Aufgrund einer nach intravenöser Thrombolyse initiierten iatrogenen Gerinnungsaktivierung scheint auch hier, anhand pathophysiologischer Überlegungen, der Einsatz von Heparin in der frühen Sekundärprophylaxe berechtigt. Um den Einsatz einer moderaten Heparinisierung speziell bei Lysepatienten zu beurteilen, würde es eine gesonderte Subgruppenanalyse benötigen.

Ob die positive Wirkung des Heparins nur seiner antikoagulatorischen oder einer weiteren, womöglich antiinflammatorischen Eigenschaft zugesprochen wird, ist noch unklar. Grundsätzlich könnten sich in der Modulation der vor allem in der Akutphase stattfindenden Inflammation neue Therapieoptionen ergeben. Denn durch das Anlocken von Monozyten, Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und oxidativem Stress führt das Immunsystem in der Akutphase nach Schlaganfall zu einer weiteren Schädigung des Hirngewebes (Vidale et al., 2017). Längerfristig übt das Immunsystem jedoch einen positiven Effekt auf den Heilungsprozess aus und Monozyten wandeln sich zu einem antiinflammatorischen Phänotyp (Wattananit et al., 2016). Bisherige Therapieoptionen konzentrieren sich auf das Auflösen oder Entfernen eines Blutgerinnsels. Mit diesen neuen Erkenntnissen könnte sich letztlich ein

völlig anderer Ansatz ergeben, welcher zudem über ein weitaus größeres Zeitfenster als die bisherige Akuttherapie verfügen würde. Sicherlich bedarf dieser Aspekt weiterer Untersuchungen, um zukünftig Patienten die individuell bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen.

Literaturverzeichnis

Arbeitsgruppe Schlaganfall Hessen, 1999. Schlaganfallversorgung in der Akutphase. Aktuelle Neurologie 26:08-16.

Adams, H.P., Davis, P.H., Leira, E.C., Chang, K.-C., Bendixen, B.H., Clarke, W.R., Woolson, R.F., Hansen, M.D., 1999. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). Neurology 53:126.

Adams, H.P., Jr., Bendixen, B.H., Kappelle, L.J., Biller, J., Love, B.B., Gordon, D.L., Marsh, E.E., 3rd, 1993. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke; a journal of cerebral circulation 24:35-41.

Appelros, P., Stegmayr, B., Terent, A., 2009. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. Stroke; a journal of cerebral circulation 40:1082-90.

Arastéh, K., Baenkler, H., Bieber, C., Brandt, R., Chatterjee, T., 2013. 4.1 Antithrombotische Therapie, Innere Medizin, 3. Auflage ed. Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Banks, J.L., Marotta, C.A., 2007. Outcomes validity and reliability of the modified rankin scale: Implications for stroke clinical trials. Stroke The journal of the American Heart Association.

Becker, I.E., Jung, A., Völler, H., 2001. Cardiogenic embolism as the main cause of ischemic stroke in a city hospital: An interdisciplinary study. European Journal of Vascular Medicine 30.

Berge, E., Abdelnoor, M., Nakstad, P.H., Sandset, P.M., 2000. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. The Lancet 355:1205-10.

Brønnum-Hansen, H., Davidsen, M., Thorvaldsen, P., 2001. Long-term survival and causes of death after stroke. Stroke; a journal of cerebral circulation 32:2131-36.

Bruchhausen, F.v., 1993. Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis, Stoffe E - O Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York Vol.b 5.

Camerlingo, M., Salvi, P., Belloni, G., Gamba, T., Cesana, B.M., Mamoli, A., 2005. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. Stroke; a journal of cerebral circulation 36:2415-20.

Campbell, B.C., Mitchell, P.J., Kleinig, T.J., Dewey, H.M., Churilov, L., Yassi, N., Yan, B., Dowling, R.J., Parsons, M.W., et al., 2015. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. The New England Journal of Medicine 372:1009-18.

CAST, 1997. Chinese Acute Stroke Trial Collaborative Group: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. The Lancet 349:1641-9.

Chamorro, A., Vila, N., Ascaso, C., Blanc, R., 1999. Heparin in acute stroke with atrial fibrillation. Archives of Neurology 56:1098-102.

- Connolly, S.J., Ezekowitz, M.D., 2009. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* Vol. 361 No. 12:1139-51.
- Daffertshofer, M., Grips, E., Dempfle, C.E., Hennerici, M., 2003. Heparin in der Akutphase des ischämischen Schlaganfalls. Datenlage und klinische Realität. *Der Nervenarzt* 74:307-3019.
- Diener, H.-C., Einhäupl, K., Hacke, W., Hennerici, M., Ringelstein, B.E., 1999. Behandlung des akuten ischämischen Insults. *Deutsches Ärzteblatt International* 96:A-1123.
- Diener, H.-C., Hacke, W., 2004. Schlaganfall. Georg Thieme Verlag, Stuttgart:57-59, 99.
- Diener, H.-C., Ringelstein, E.B., von Kummer, R., Landgraf, H., Koppenhagen, K., Harenberg, J., Rektor, I., Csanyi, A., Schneider, D., et al., 2006. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 37:139-44.
- Diener, H.-C., Weimar, C., 2012. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Herausgegeben von der Kommission „Leitlinien“ der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Thieme, Stuttgart 5., vollständig überarbeitete Auflage.
- Dietl, M., Pohle, R., Weingartner, M., Polgar, R., Grassel, E., Schwab, S., Kolominsky-Rabas, P., 2009. Stroke etiology and long-term need of care in ischemic stroke patients. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie* 77:714-9.
- Eschenfelder, C.C., Zeller, J.A., Stinge, R., 2006. Schlaganfall - Ursachen und Klassifikation. *Hämostaseologie* 26:298-308.
- Esser, G., 2011. Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 4:24.
- Feigin, V.L., Forouzanfar, M.H., Krishnamurthi, R., Mensah, G.A., Connor, M., Bennett, D.A., Moran, A.E., Sacco, R.L., Anderson, L., et al., 2014. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 383:245-55.
- Fiehler, J., Gerloff, C., 2015. Mechanische Thrombektomie bei Schlaganfall. *Deutsches Ärzteblatt International* 112:830-6.
- Forbes, C.D., 1997. European stroke prevention study 2: dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *International Journal of Clinical Practice* 51:205-8.
- Fransen, P.S., Beumer, D., Berkhemer, O.A., van den Berg, L.A., Lingsma, H., van der Lugt, A., van Zwam, W.H., van Oostenbrugge, R.J., Roos, Y.B., et al., 2014. MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 15:343.
- Frugé, K.S., Lee, Y.R., 2015. Comparison of unfractionated heparin protocols using antifactor Xa monitoring or activated partial thrombin time monitoring. *American Journal of Health-System Pharmacy* 72:S90-S97.
- Furlan, A., Higashida, R., Wechsler, L., Gent, M., Rowley, H., Kase, C., Pessin, M., Ahuja, A., Callahan, F., et al., 1999. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA : the Journal of the American Medical Association* 282:2003-11.

- Gelderblom, M., Leypoldt, F., Steinbach, K., Tolosa, E., Gerloff, C., Martin, R., Magnus, T., 2008. Die postischämische Entzündungsreaktion nach einer Ischämie-Reperfusions-Schädigung des Gehirns. *Aktuelle Neurologie* 35:464.
- Giugliano, R.P., Ruff, C.T., Braunwald, E., Murphy, S.A., Wiviott, S.D., Halperin, J.L., Waldo, A.L., Ezekowitz, M.D., Weitz, J.I., et al., 2013. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 369:2093-104.
- Goyal, M., Demchuk, A.M., Menon, B.K., Eesa, M., Rempel, J.L., Thornton, J., Roy, D., Jovin, T.G., Willinsky, R.A., et al., 2015. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine* 372:1019-30.
- Guervil, D.J., Rosenberg, A.F., Winterstein, A.G., Harris, N.S., Johns, T.E., Zumberg, M.S., 2011. Activated partial thromboplastin time versus antifactor Xa heparin assay in monitoring unfractionated heparin by continuous intravenous infusion. *Annals of Pharmacotherapy* 45:861-8.
- Haass, A., Treib, J., 1999. Prävention des Hirninfarktes. *Deutsches Ärzteblatt* 96:2365–67.
- Haass, A., Walter, S., Ragoschke-Schumm, A., Grunwald, I.Q., Lesmeister, M., 2014. "Zeit ist Hirn" Optimierung des prähospitalen Schlaganfallmanagements. *Der Nervenarzt* 85:189-94.
- Hacke, W., Donnan, G., Fieschi, C., Kaste, M., von Kummer, R., Broderick, J.P., Brott, T., Frankel, M., Grotta, J.C., et al., 2004. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *The Lancet* 363:768-74.
- Hacke, W., Kaste, M., Bluhmki, E., Brozman, M., Davalos, A., Guidetti, D., Larrue, V., Lees, K.R., Medeghri, Z., et al., 2008. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine* 359:1317-29.
- Hacke, W., Winter, R., 1998. Der ischämische Schlaganfall. *Der Internist, Springer Verlag* 39:623-43.
- Hart, R.G., Palacio, S., Pearce, L.A., 2002. Atrial fibrillation, stroke, and acute antithrombotic therapy: analysis of randomized clinical trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 33:2722-7.
- Heiss, W.D., 1992. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 23:1668-72.
- Herold, G., 2015. Innere Medizin 2016. Gerd Herold Verlag, Köln.
- Heuschmann, P.U., Busse, O., Wagner, M., Endres, M., Villringer, A., Röther, J., Kolominsky-Rabas, P.L., Berger, K., 2010. Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie* 37:333-40.
- Heuschmann, P.U., Kolominsky-Rabas, P.L., Misselwitz, B., Hermanek, P., Leffmann, C., von Reutern, G.M., Lachenmayer, L., Bückner-Nott, H.J., Berger, K., et al., 2004. Einflussfaktoren auf die stationäre Liegezeit nach Schlaganfall in Deutschland. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 129:299-304.
- Hylek, E.M., Evans-Molina, C., Shea, C., Henault, L.E., Regan, S., 2007. Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation. *Circulation* 115:2689-96.
- Hylek, E.M., Held, C., Alexander, J.H., Lopes, R.D., De Caterina, R., Wojdyla, D.M., Huber, K., Jansky, P., Steg, P.G., et al., 2014. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or

- warfarin in the ARISTOTLE trial: predictors, characteristics, and clinical outcomes. *Journal of the American College of Cardiology*.
- IST, 1997. The International Stroke Trial: a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. *The Lancet* 349:1569-81.
- Jin, R., Yang, G., Li, G., 2010. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: role of inflammatory cells. *Journal of leukocyte biology* 87:779-89.
- Jovin, T.G., Chamorro, A., Cobo, E., de Miquel, M.A., Molina, C.A., Rovira, A., San Roman, L., Serena, J., Abilleira, S., et al., 2015. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine* 372:2296-306.
- Kay, R., Wong, K.S., Yu, Y.L., Chan, Y.W., Tsoi, T.H., Ahuja, A.T., Chan, F.L., Fong, K.Y., Law, C.B., et al., 1995. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *The New England Journal of Medicine* 333:1588-93.
- Kitchen, S., Preston, F.E., 1996. The therapeutic range for heparin therapy: relationship between six activated partial thromboplastin time reagents and two heparin assays. *Thrombosis and haemostasis* 75:734-9.
- Kolominsky-Rabas, P., 2004. Schlaganfall in Deutschland. Anhaltszahlen zum Schlaganfall in Deutschland aus dem bevölkerungsbasierten Erlanger Schlaganfall-Register im Rahmen der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Interdisziplinäres Zentrum für Public Health Erlangen.
- Kolominsky-Rabas, P., Heuschmann, P.U., Marschall, D., Emmert, M., Baltzer, N., Neundorfer, B., Schoffski, O., Krobot, K.J., 2006. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 37:1179-83.
- Kwakkel, G., Veerbeek, J.M., van Wegen, E.E., Nijland, R., Harmeling-van der Wel, B.C., Dippel, D.W., 2010. Predictive value of the NIHSS for ADL outcome after ischemic hemispheric stroke: does timing of early assessment matter? *Journal of the neurological sciences* 294:57-61.
- Larsen, B., Lassen, N.A., 1979. Regulation of cerebral blood flow in health and disease. *Advances in neurology* 25:7-22.
- Leonardi-Bee, J., Bath, P.M., Phillips, S.J., Sandercock, P.A., 2002. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 33:1315-20.
- Lichy, C., Hacke, W., 2010. Schlaganfall. *Der Internist* 51:1003-11.
- Lüllmann, H., Mohr, K., Hein, L., 2010. *Pharmakologie und Toxikologie*. Thieme, Stuttgart; 17.
- Mancia, G., Fagard, R., Narkiewicz, K., Redon, J., Zanchetti, A., Bohm, M., Christiaens, T., Cifkova, R., De Backer, G., et al., 2013. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of hypertension* 31:1281-357.
- Manfredini, R., Boari, B., Smolensky, M.H., Salmi, R., la Cecilia, O., Maria Malagoni, A., Haus, E., Manfredini, F., 2005. Circadian variation in stroke onset: identical temporal pattern in ischemic and hemorrhagic events. *Chronobiology International* 22:417-53.

- Mattle, H., Mumenthaler, M., 2012. Neurologie. Thieme, Stuttgart; Auflage: 13., vollständig überarbeitete Auflage.:117-19.
- O'Donnell, M.J., Xavier, D., Liu, L., 2010. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *The Lancet* 376:112-23.
- O'Donnell, M.J., Berge, E., Sandset, P.M., 2006. Are there patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation that benefit from low molecular weight heparin? *Stroke; a journal of cerebral circulation* 37:452-55.
- Odum, L.E., Cochran, K.A., Aistrophe, D.S., Snella, K.A., 2012. The CHADS(2) versus the new CHA2DS2-VASc scoring systems for guiding antithrombotic treatment of patients with atrial fibrillation: review of the literature and recommendations for use. *Pharmacotherapy* 32:285-96.
- Olaia, M.T., Cadilhac, D.A., Kim, J., Ung, D., Nelson, M.R., Srikanth, V.K., Bladin, C.F., Gerraty, R.P., Fitzgerald, S.M., et al., 2017. Effectiveness of an intervention to improve risk factor knowledge in patients with stroke. A randomized controlled trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 48:1101-1103.
- Osterspey, A., Zylka-Menhorn, V., 2011. Neue orale Antikoagulantien: sehr potent, aber kostspielig. *Deutsches Ärzteblatt* 108(47).
- Paciaroni, M., Agnelli, G., Falocci, N., Caso, V., Becattini, C., Marcheselli, S., Rueckert, C., Pezzini, A., Poli, L., et al., 2015. Early recurrence and cerebral bleeding in patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation: effect of anticoagulation and its timing: the RAF study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 46:2175-82.
- Parsons, M.W., Christensen, S., McElduff, P., 2010. Pretreatment diffusion- and perfusion-MR lesion volumes have a crucial influence on clinical response to stroke thrombolysis. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* 30:1214-25.
- Patel, M.R., Mahaffey, K.W., Garg, J., Pan, G., Singer, D.E., Hacke, W., Breithardt, G., Halperin, J.L., Hankey, G.J., et al., 2011. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine* 365:883-91.
- Pinto, M., 2012. BASICS Neurologie Urban & Fischer Verlag/Elsevier GmbH, München; 3.Auflage:73.
- Ramsey, L.E., Siegel, J.S., Lang, C.E., Strube, M., Shulman, G.L., Corbetta, M., 2017. Behavioural clusters and predictors of performance during recovery from stroke. *Nature Human Behaviour* 1:0038.
- Reeves, M.J., Bushnell, C.D., Howard, G., Gargano, J.W., Duncan, P.W., Lynch, G., Khawwaja, A., Lisabeth, L., 2008. Sex differences in stroke: epidemiology, clinical presentation, medical care, and outcomes. *The Lancet Neurology* 7:915-26.
- Reill, L., Darius, H., 2005. Kardiale Ursachen von Hirninfarkten: Vorhofflimmern und offenes Foramen ovale. *Psychoneuro*. 31:270-73.
- Ringleb, P., Schellinger, P.D., Hacke, W., 2008. Leitlinien zum Management von Patienten mit akutem Hirninfarkt oder TIA 2008 der Europäischen Schlaganfall Organisation (ESO). *Der Nervenarzt* 79.
- Roquer, J., Campello, A.R., Gomis, M., 2003. Sex differences in first-ever acute stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 34:1581-85.

- Rosamond, W., Flegal, K., Friday, G., Furie, K., Go, A., Greenlund, K., Haase, N., Ho, M., Howard, V., et al., 2007. Heart Disease and Stroke Statistics - 2007 Update. A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee 115:e69-e171.
- Röther, J., 2011. Epidemiologie, Klinik und Management des Vorhofflimmerns. *Der Nervenarzt* 82:159-65.
- Rothwell, P.M., Coull, A.J., Silver, L.E., Fairhead, J.F., Giles, M.F., Lovelock, C.E., Redgrave, J.N., Bull, L.M., Welch, S.J., et al., 2005. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *The Lancet* 366:1773-83.
- Sandercock, P., Bamford, J., Dennis, M., Burn, J., Slattery, J., Jones, L., Boonyakarnkul, S., Warlow, C., 1992. Atrial fibrillation and stroke: prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project). *British Medical Journal* 305:1460-5.
- Sandercock, P.A.G., Counsell, C., Kane, E.J., 2015. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Sauermann, W., Brüggnerwerth, G., Burkhardt, M., 2001. Leitlinien Schlaganfall Sachsen.
- Saver, J.L., 2006. Time is brain--quantified. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 37:263-6.
- Saver, J.L., Goyal, M., Bonafe, A., Diener, H.C., Levy, E.I., Pereira, V.M., Albers, G.W., Cognard, C., Cohen, D.J., et al., 2015. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *The New England Journal of Medicine* 372:2285-95.
- Schenkel, J., Weimar, C., Knoll, T., Haberl, R.L., Busse, O., Hamann, G.F., Koennecke, H.C., Diener, H.C., Bank, G.S.D., 2003. R1--systemic thrombolysis in German stroke units--the experience from the German Stroke data bank. *Journal of Neurology* 250:320-4.
- Schubert, F., Lalouschek, W., 2011. Schlaganfall. *Klinische Neuropsychologie* 303-14.
- Schulz, J., Hajjar, K., Bozkurt, B., Müller, D., Huhn, J., Brenck, J., Diener, H.-C., 2014. Thrombolyse beim akuten ischämischen zerebralen Insult. *Arzneimitteltherapie* 32:125-32.
- Trenkler, J., 2008. Der akute ischämische Schlaganfall. *Der Radiologe* 48:457-73.
- Truelsen, T., Piechowski-Jozwiak, B., Bonita, R., Mathers, C., Bogousslavsky, J., Boysen, G., 2006. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* 13:581-98.
- van den Berg, J.S., de Jong, G., 2009. Why ischemic stroke patients do not receive thrombolytic treatment: results from a general hospital. *Acta Neurologica Scandinavica* 120:157-60.
- Vidale, S., Consoli, A., Arnaboldi, M., Consoli, D., 2017. Postischemic inflammation in acute stroke. *Journal of Clinical Neurology* 13:1-9.
- Vos, T., Flaxman, A.D., Naghavi, M., Lozano, R., Michaud, C., Ezzati, M., Shibuya, K., Salomon, J.A., Abdalla, S., et al., 2012. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet* 380:2163-96.

Walter, S., Kostopoulos, P., Haass, A., Keller, I., Lesmeister, M., Schlechtriemen, T., Roth, C., Papanagiotou, P., Grunwald, I., et al., 2012. Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 11:397-404.

Wattananit, S., Tornero, D., Graubardt, N., Memanishvili, T., Monni, E., Tatarishvili, J., Miskinyte, G., Ge, R., Ahlenius, H., et al., 2016. Monocyte-derived macrophages contribute to spontaneous long-term functional recovery after stroke in mice. *Journal of Neuroscience* 36:4182-95.

Weimar, C., Glahn, J., von Reutern, G.M., 2002. Behandlung des ischämischen Schlaganfalls in 14 neurologischen Stroke Units. *Der Nervenarzt* 73:342-48.

Winter, Y., Wolfram, C., Schöffski, O., 2008. Langzeitkrankheitskosten 4 Jahre nach Schlaganfall oder TIA in Deutschland. *Der Nervenarzt* 79:918-26.

Wolf, P.A., Abbott, R.D., Kannel, W.B., 1991. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 22:983-8.

Abkürzungsverzeichnis

HIT	Heparin - induzierte Thrombozytopenie
I.E.	Internationale Einheit
i.v.	Intravenös
IQA	Interquartilsabstand
MW	Mittelwert
NMH	Niedermolekulares Heparin
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
s.c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
TAH	Thrombozytenaggregationshemmer
UFH	Unfraktioniertes Heparin
VFH	Vorhofflimmern
vs.	Versus

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Ätiologie ischämischer Schlaganfälle in Prozent (Dietl et al., 2009).</i>	14
<i>Abbildung 2: Ursachen kardialer Embolie (Lethen und Lambertz, 2012).</i>	15
<i>Abbildung 3: Flussdiagramm aller eingeschlossenen Patienten im Gesamtkollektiv.</i>	25
<i>Abbildung 4: Flussdiagramm der Zielgruppe kardioembolische Schlaganfälle.</i>	25
<i>Abbildung 5: HeparinGruppe im Gesamtkollektiv.</i>	26
<i>Abbildung 6: HeparinGruppe bei kardioembolischen Schlaganfällen.</i>	26
<i>Abbildung 7: Geschlechterverteilung der Heparin- und Kontrollgruppe.</i>	31
<i>Abbildung 8: Altersverteilung in der Heparin- und TAH-Gruppe.</i>	32
<i>Abbildung 9: Bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren.</i>	33
<i>Abbildung 10: Infarktlokalisierung in beiden Patientengruppen.</i>	33
<i>Abbildung 11: Effekt der HeparinGabe auf den PTT-Wert.</i>	34
<i>Abbildung 12: PTT-Verlauf über 5 Tage.</i>	35
<i>Abbildung 13: Rate der Reinfarkte und Einblutungen aller Patienten unter Heparin in Abhängigkeit des PTT-Wertes.</i>	37
<i>Abbildung 14: Übersicht der Endpunkte im Gesamtkollektiv.</i>	37
<i>Abbildung 15: Neurologischer Befund bei Aufnahme.</i>	38
<i>Abbildung 16: Neurologischer Befund bei Entlassung.</i>	39
<i>Abbildung 17: Entwicklung des klinischen Ergebnisses im Gesamtkollektiv während des stationären Aufenthaltes.</i>	40
<i>Abbildung 18: Durchschnittlicher Krankenhausaufenthalt in Tagen.</i>	40
<i>Abbildung 19: Reinfarktrate unter TAH und Heparin kardioembolischer Schlaganfälle.</i>	43
<i>Abbildung 20: Reinfarkt und Einblutung kardioembolischer Schlaganfälle unter Heparin in Abhängigkeit zur PTT.</i>	43
<i>Abbildung 21: Klinisch-neurologischer Befund kardioembolischer Schlaganfälle.</i>	45

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Beeinflussbare Risikofaktoren eines Hirninfarkts.</i>	12
<i>Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score (Odum et al., 2012).</i>	16
<i>Tabelle 3: Vergleich „alte“ orale Antikoagulantien (Vitamin-K-Antagonisten) versus DOAK (Rivaroxaban, Apixaban, Dabigatran) (Osterspey und Zylka-Menhorn, 2011).</i>	19
<i>Tabelle 4: Vergleich von unfractioniertem und fraktioniertem, niedermolekularem Heparin (Herold, 2015).</i>	21
<i>Tabelle 5: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).</i>	27
<i>Tabelle 6: Schweregrad eines Schlaganfalls anhand der NIHSS (Schulz et al., 2014).</i>	27
<i>Tabelle 7: Beurteilung des neurologischen Defizits mittels modifizierter Rankin-Skala (Banks und Marotta, 2007).</i>	28
<i>Tabelle 8: Vergleich Reinfarktrate zwischen Heparin und TAH.</i>	36
<i>Tabelle 9: Gesamtübersicht aller ischämischen Schlaganfallpatienten.</i>	41
<i>Tabelle 10: Patienten mit Vorhofflimmern in den einzelnen Subpopulationen.</i>	42
<i>Tabelle 11: Mortalität bei kardioembolischen Schlaganfällen.</i>	44

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die zur Entstehung dieser Arbeit beigetragen haben.

Zunächst möchte ich Herrn Prof. Dr. K. Faßbender für die Überlassung dieses interessanten Themas danken.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Silke Walter für die hervorragende Betreuung und fortwährende Unterstützung. Danke für die zuverlässige Hilfestellung bei jeglicher Fragestellung und die konstruktiven Korrekturvorschläge, ohne die diese Arbeit nie zustande gekommen wäre.

Darüber hinaus bedanke ich mich bei Ramona Halmer für die vor allem initial so wichtige Hilfe bei der Datensammlung und deren Verarbeitung. Danke an Claudia Riehle für ihre Freundschaft und die stets angenehme gemeinsame Arbeit.

Herrn Lesmeister danke ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Daten und der Möglichkeit für Rückfragen.

Weiterhin gilt ein Dankeschön meinen Eltern Marlene und Werner Sigel sowie meiner Schwester Melanie Sigel, die mir während meiner gesamten Ausbildung unterstützend zur Seite gestanden sind.

Ein besonderer Dank gilt David Hübner für die produktive Ideengebung, die investierte Zeit und unermüdliche Aufmunterung.